

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

POUR

N°
594

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel BOUCHER

Né à Epuisay (Loir-et-Cher), le 23 août 1907

LES

ACCIDENTS HÉMATOLOGIQUES
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Président : M. FERNAND BEZANÇON, Professeur

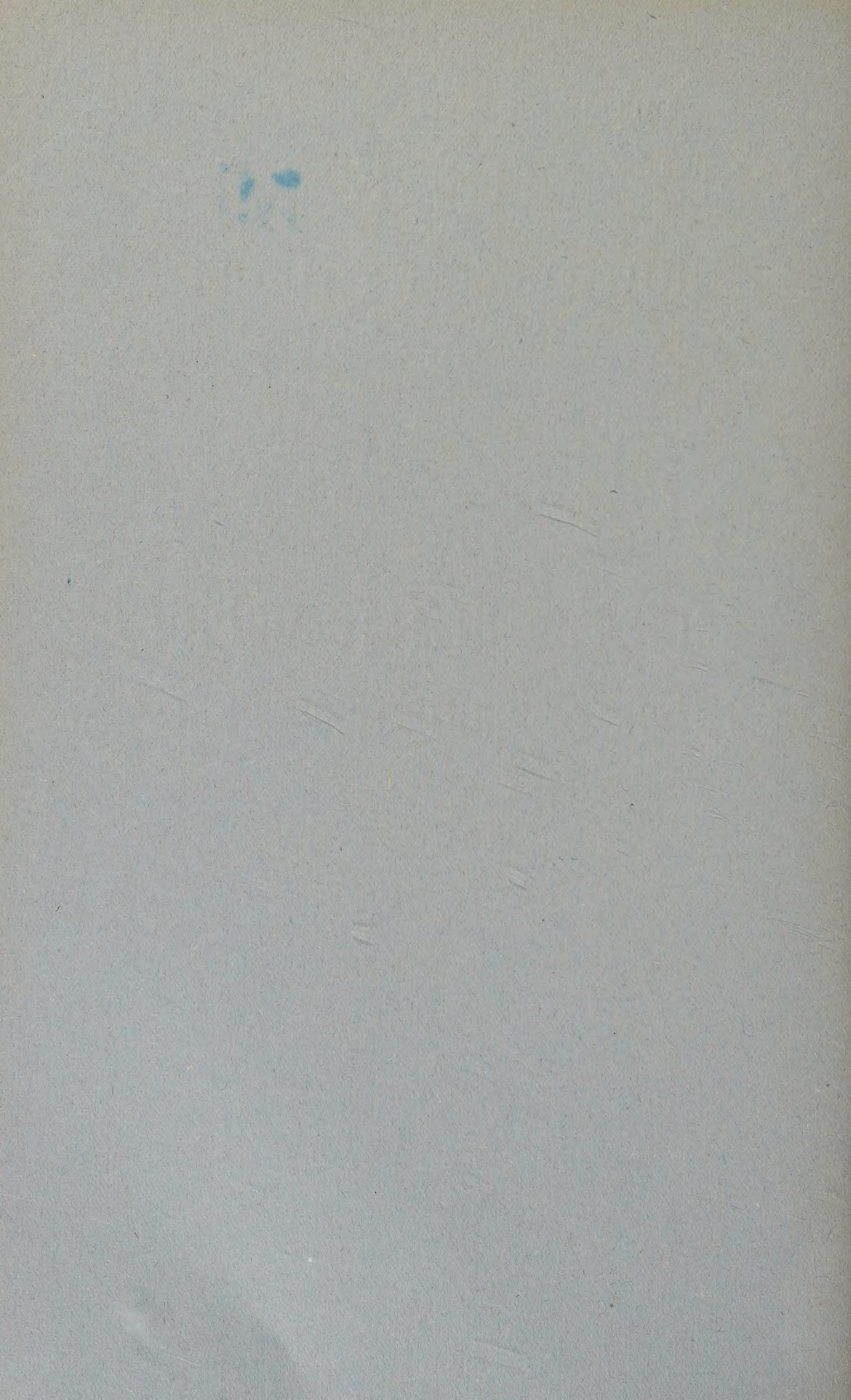
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1933



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel BOUCHER

Né à Epuisay (Loir-et-Cher), le 23 août 1907

LES

ACCIDENTS HÉMATOLOGIQUES

DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Président : M. FERNAND BEZANÇON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1933

DOYEN... M ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de clinique médicale
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Broca
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse; nous le remercions de son ensei-
gnement et nous l'assurons de notre vive
reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui n'a cessé de nous témoigner des
marques de bienveillance pendant toute la
durée de nos études médicales.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR OMBREDANNE

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Externat :

M. LE DOCTEUR CHEVRIER

M. LE DOCTEUR AMEUILLE

M. LE DOCTEUR GAUTIER

M. LE DOCTEUR TZANCK

A M. LE DOCTEUR DESPLAS

LES ACCIDENTS HÉMATOLOGIQUES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

INTRODUCTION

Depuis l'extension des méthodes chimiothérapiques on assiste à l'éclosion d'un grand nombre de manifestations diverses qui posent chaque fois les mêmes problèmes pour les différents organes et les différents tissus.

Ces manifestations sont le plus souvent mises sur le compte de l'agent thérapeutique et considérées comme des intoxications ; elles sont dites : dermates, néphrites, ictères, purpuras toxiques, etc., etc...

Nous envisagerons ici les complications hématalogiques qui sont loin d'être rares, sont souvent sérieuses, posent tous les problèmes de la chimiothérapie et sur lesquelles l'attention a été plus récemment attirée à l'occasion de la thérapeutique aurique dont la généralisation est assez récente.

HISTORIQUE

Les accidents hématologiques sont peu fréquents par rapport à l'ensemble des accidents de la chimiothérapie ; cependant les purpuras médicamenteux sont connus depuis longtemps.

Les premiers essais de l'arsénobenzol datant de 1909, dès 1910, Jadassohn au Congrès de Berne rapporte le premier cas de purpura consécutif à l'administration de ce médicament. En 1912, Bauer présente 3 cas nouveaux, Hudelo le premier en France en publie un cas en 1915.

Le bismuth d'apparition plus récente dans l'arsenal antisypilitique en 1920 est cause lui aussi de purpuras rapportés par Fournier et Guénot en 1922. La thérapeutique aurique est elle aussi mise en cause et en 1919 Kate Frankenthal publie le premier purpura aurique.

Enfin après les publications de Schultz en 1922 sur 5 cas d'agranulocytose dont 2 survenaient chez des syphilitiques traités, les observations d'agranulocytoses ou de syndromes agranulocytaires post-arsénicaux puis post-bismuthiques se sont multipliées. En 1930 le premier cas d'agranulocytose

post-chrysothérapique est publié. Depuis, de nombreux autres cas ont été rapportés.

Si à la suite de ces accidents de nombreux travaux ont été faits portant les uns sur les purpuras post-arsénothérapiques, les autres sur les purpuras auriques et les diverses complications aurique, bismuthique, arsénobenzolique, on n'a pas assez insisté semble-t-il sur l'apparence identique de ces accidents pour des médicaments aussi divers. C'est dans le but de les grouper que nous entreprenons ce travail afin de montrer l'identité de leur apparition, de leur tableau clinique, de leur évolution, de leur pathogénie quel que soit le médicament en cause.

LA CLINIQUE

I. — Les hémorragies isolées.

La grande fréquence des accidents hématologiques publiés par les divers auteurs semble être de nature hémorragique, aussi est-ce à cet ordre d'accidents que nous attacherons la plus grande importance.

Ces accidents hémorragiques peuvent revêtir tous les degrés allant de la simple hémorragie isolée ou du purpura simplex au purpura hémorragique avec toutes ses modalités cliniques, et au purpura compliqué dans lequel le syndrome hémorragique n'est plus seul mais coexiste avec des troubles érythrocytiques et leucocytiques pour constituer dans sa forme majeure ce que Franck et avec lui la plupart des auteurs étrangers appellent l'aleucie hémorragique, appelée par P.-E. Weil la panmyéloptysie ou par Aubertin l'insuffisance médullaire totale.

LES HÉMORRAGIES ISOLÉES.

Toutes les hémorragies isolées peuvent se voir, mais on a plus particulièrement insisté sur les complications suivantes :

Des épistaxis quelquefois isolées, habituellement récidivantes, parfois incoercibles.

Des gingivorragies en nappe le plus souvent avec quelquefois de petites pétéchies sur la muqueuse, saignant au moindre traumatisme (brossage de dents) généralement peu abondantes mais tenaces et répétées.

Des ménorragies. Les règles durant un peu plus longtemps que normalement et plus abondantes.

Des métrorragies, dans l'intervalle des règles, ayant les mêmes caractères.

Des hématémèses, sans caractères particuliers, non accompagnées de phénomènes douloureux gastriques.

Des hémorragies intestinales, ne se manifestant le plus souvent que par le *melæna macro* ou microscopique.

Des hématuries d'abondance variable, parfois simplement les urines sont rougeâtres et seul l'examen de laboratoire vient affirmer l'hémorragie.

Des hémoptysies ont été également signalées comme phénomène hémorragique isolé survenant indépendamment de toute tuberculose des sujets. Parfois chez des sujets bacillaires où la réaction semble focale.

Ces hémorragies surviennent généralement peu de temps après l'injection médicamenteuse et

peuvent se répéter et s'aggraver si la thérapeutique n'est pas suspendue.

Dans tous ces cas la recherche des stigmates sanguins est souvent décevante et beaucoup d'auteurs ont insisté sur ce point : temps de saignement et de coagulation normaux. Formule sanguine normale, pas de troubles des plaquettes, bonne rétraction du caillot, pas de signe du lacet.

Le pronostic est celui de l'hémorragie.

Métrorragies après Quinby et Bivotol.

OBSERVATION INÉDITE I

Mlle V... Solange, 22 ans, a été vue à Broca pour la première fois en novembre 1931 : enceinte de 5 mois, elle avait un B.-W. +; elle reçoit en novembre-décembre une série de novar.

Le 17 février 1932, le B.-W. est négatif, elle est mise au quinby, reçoit 3 injections les 17, 22 et 26 février et accouche normalement à Baudeloque le 27, d'une enfant ne présentant pas de stigmates d'hérédo-syphilis.

Le 9 mars, reprise du Quinby.

A la troisième piqûre, des métrorragies abondantes surviennent ; néanmoins on fait une quatrième injection qui est également suivie de métrorragies. Un examen gynécologique est pratiqué qui ne montre aucune cause locale à ces hémorragies.

Le 23 mars 1932, on commence une série d'arquéritol.

Le 28 juillet, une série de novar. B.-W. : négatif.

Ensuite une série d'arquéritol.

Un essai de reprise du Quinby est fait à ce moment, mais chaque

injection est suivie de métrorragies qui obligent l'interruption du Quinby.

Le 30 mai 1933, B.-W. négatif. On commence une série de bivato. A la quatrième piqûre, des métrorragies très abondantes surviennent qui nécessitent son hospitalisation à la Pitié.

Le temps de saignement est de 4 minutes.

Le temps de coagulation à la seringue est de 3 minutes 1/2.

Le 16 août 1933, on commence une série de novar bien supportée et la malade part pour la campagne.

Métrorragies après Quinby.

OBSERVATION INÉDITE II

Mme L... Rachel, 33 ans. Un examen complet fait à l'occasion d'une anosmie sans cause locale montre une légère inégalité pupillaire; dans ses antécédents, un enfant mort-né à 7 mois.

Un B.-W. pratiqué le 5 octobre 1932 est positif.

Elle reçoit alors 12 Quinby, le dernier le 10 novembre. Le B.-W. est positif. 12 muthanol, le dernier le 9 janvier 1933. Le B.-W. est positif.

Le 1^{er} février, on commence une série de bivato; après 6 piqûres, une gingivite douloureuse fait interrompre.

On fait alors une série de sulfar, puis 1 mois de repos.

Le 12 juin 1933, le B.-W. est négatif. On commence une série de 12 Quinby.

Le 4 septembre, une nouvelle série de Quinby est commencée, mais après chaque piqûre la malade présente des métrorragies extrêmement abondantes, qui durent 2 ou 3 jours; de plus, elle présente quelques gingivorragies. Ces hémorragies se repro-

duisent à trois injections successives, la malade est alors envoyée à un gynécologue qui ne trouve aucune lésion locale susceptible de provoquer ces hémorragies.

Le temps de saignement est de 2 minutes.

Le temps de coagulation à la seringue de 5 minutes.

II. — Purpura simplex.

Toutes les formes de purpura ont été décrites survenant au cours des diverses chimiothérapies. C'est ainsi qu'on a décrit des formes de purpura simplex dans lesquelles le syndrome purpura, caractérisé par la localisation à la peau du phénomène hémorragique, est constitué par des taches rouges ne s'effaçant pas à la pression, dues au sang extravasé. Ces taches rouge vif deviennent rouge-pourpre puis violacées et enfin évoluent vers le brun jaunâtre et le jaune par un processus de biligénie locale.

L'éruption est constituée de taches multiples pouvant être extrêmement abondantes ou au contraire peu nombreuses et siègent en un point quelconque des téguments. Suivant la forme de ces taches on a pu décrire des pétéchies, des vibices, des ecchymoses.

Cette éruption reste le seul phénomène en cause et ne s'accompagne d'aucune hémorragie viscérale.

Le pronostic est toujours bénin mais l'évolution, si on continue la thérapeutique, peut se faire vers le purpura hémorragique ou l'Aléucie hémorragique.

III. — Purpura rhumatoïde.

On a décrit à plusieurs reprises à la suite de la chimiothérapie des phénomènes purpuriques réalisant d'une façon complète la forme décrite sous le nom de purpura rhumatoïde de Schoënléin.

Dans cette forme au purpura simplex, constitué généralement par des pétéchies siégeant surtout aux membres inférieurs mais pouvant être généralisées, viennent s'ajouter des douleurs rhumatoïdes plus ou moins intenses, siégeant surtout aux grandes articulations des membres inférieurs. Ces douleurs ne s'accompagnent d'aucun épanchement le plus souvent.

Des douleurs abdominales viennent compléter le tableau clinique, siégeant à la région épigastrique, elles sont plus ou moins intenses.

L'évolution se fait alors souvent par poussées alors même que toute thérapeutique a été suspendue.

Comme pour la forme précédente le pronostic en est bénin.

IV. — Purpura hémorragique.

Fréquemment au symptôme purpura constitué des seules hémorragies cutanées viennent s'ajouter des hémorragies viscérales diverses constituant le syndrome purpura hémorragique.

Alors que dans le purpura simplex l'état général n'est pas altéré, que les complications pour sérieuses et étendues qu'elles soient n'entraînent jamais un

pronostic vital, ici chaque hémorragie viscérale pourra être extrêmement grave et dans quelques cas amène la mort du malade.

Toutes les hémorragies ont été signalées associées au purpura, mais les plus fréquentes semblent être les hémorragies buccales, digestives, nasales, utérines. Un peu moins fréquentes sont les hémoptysies comme celle survenue chez notre malade (obs. III). Ont été également signalées des hémorragies rétiniennes, labyrinthiques pouvant laisser des séquelles sensorielles ; des hémorragies méningées et cérébrales qui ont pu entraîner la mort.

L'examen sanguin de ces malades est du plus haut intérêt, il montre qu'ici le syndrome hémorragique est le seul en cause et ne s'accompagne que de peu de modifications des formules blanches et rouges, quantitativement et qualitativement.

Les examens spéciaux : épreuve de Duke ou recherche du temps de coagulation donnent des résultats des plus variables et sur lesquels nous insisterons. Parfois il y a augmentation du temps de coagulation, allongement du temps de saignement, signe du lacet, diminution des hémato blasts, irrétractilité du caillot dans des proportions variables d'ailleurs et sans rapport avec l'intensité du syndrome. D'autres fois et ces cas sont peut-être les plus fréquents : dissociation des symptômes, allongement du temps de saignement sans autre modification ou allongement du temps de coagulation, pas de lacet, pas de thrombopénie.

Nous reprendrons tous ces faits ensemble pour chercher à comprendre leur signification qui reste la même quelle que soit la variété de purpura observée.

Le pronostic est entièrement lié à la gravité des hémorragies viscérales qui peuvent entraîner la mort du malade.

Purpura hémorragique après novar.

OBSERVATION INÉDITE III

Mlle R..., 22 ans, ménagère, entre à Broca le 6 février 1932 pour une hémoptysie accompagnée de purpura survenus après une injection de novar. La malade, ancienne spécifique, a présenté un an auparavant des plaques muqueuses. Depuis lors, elle a été régulièrement traitée au novar et au Quinbv sans accident. Le 31 janvier 1932 reprise d'une série de novar à 0 gr. 15, le 2 février 0 gr. 30.

Le 5 février la malade ressentit une minute à peine après une piqûre de novar à 0 gr. 45 un malaise subit accompagné de chaleur de la face, de vertiges accusés, d'angoisse et de céphalée. A ces phénomènes congestifs succédèrent une ou deux minutes après une pâleur, avec sensation de froid toujours localisé à la face. Les phénomènes disparurent rapidement mais laissèrent après eux une asthénie intense et du prurit, prurit à localisation particulière. Il siégeait au dos vers la 8^e dorsale et s'étendait suivant une ligne oblique en bas et en avant (comme s'il s'agissait d'une topographie radiculaire) pour gagner la région sous-mammaire droite où le prurit était très accusé. Ce

prurit unilatéral déclancha un grattage léger. Malgré ce faible traumatisme apparurent des éléments purpuriques au niveau du thorax. Ces éléments siégeaient dans une zone haute de 10 à 20 centimètres et étaient localisés comme le prurit sous forme de bandes rouges violacées ne s'effaçant pas à la pression et correspondant vraisemblablement aux traits de grattage.

C'est une heure environ après la piqure de novar que la malade s'aperçut de ces éléments purpuriques. A ce moment il n'y avait aucune autre éruption sur le corps à part une légère tache purpurique au point de l'injection intraveineuse.

Mais soudain quatre heures après l'injection de novar apparition de l'hémoptysie. C'est une hémoptysie de moyenne abondance de sang rouge spumeux, qui dura quelques heures seulement.

Le lendemain matin la malade s'aperçut de la présence de taches purpuriques disséminées sur les membres et le tronc. Ces taches pourpres avaient des dimensions de 3 à 8 mm. avec des bords réguliers, arrondis, ne s'effaçant pas à la pression, prises par la malade pour des piqures de puces.

A son entrée à l'hôpital le 6 février, la malade présentait au niveau des membres et du thorax des pétéchies disséminées. Sur l'hémitorax droit une bande de ribices. Le long d'une cicatrice opératoire abdominale quelques éléments purpuriques, de plus des éléments plus pâles, jaunâtres, d'aspect ecchymotique mais survenus sans traumatisme, siégeaient à la main droite et à la jambe droite. Une tache purpurique est notée à la lèvre inférieure. Deux autres à la face interne de la paupière gauche.

L'examen complet révélait un foie de dimensions normales, une rate percutable sur 3 travers de doigt. L'examen pulmonaire ne décelait rien d'anormal.

L'examen sanguin a montré un temps de coagulation d'une minute à la seringue, mais un temps de saignement très allongé, 45 minutes. Le signe du lacet a été positif.

Le 7 février la malade présente une métrorragie assez abondante 7 jours avant la date présumée des règles normales. Cette métrorragie est constituée d'un sang fluide sans caillots, différant des règles normales qui sont comparées par elle à du sang visqueux, très peu abondantes, durant un jour seulement depuis une intervention abdominale où furent pratiquées ovariectomie, appendicectomie et hystéropexie. Il n'y a pas d'autres phénomènes hémorragiques, la tension artérielle est à 91/2-6.

Quelques examens complémentaires furent pratiqués : ni sels ni pigments biliaires dans les urines. B.-W. négatif.

La recherche de l'anaphylaxie passive a été négative chez le cobaye. L'épreuve de Prausnitz-Kustner a été négative chez deux malades.

Le 12 février le temps de saignement était de 7 minutes, le lacet légèrement positif.

La malade sort de l'hôpital. Pendant quelques mois des douleurs intercostales persistent. Elle supporta parfaitement muthanol, bivitol et arqueritol depuis sa sortie.

En résumé c'est une malade qui ayant bien supporté le novar jusque-là fait brusquement à l'occasion d'une dose moyenne un ensemble d'accidents dont l'évolution chronologique a été différente, Accidents vaso-moteurs immédiats, nerveux sensitifs peu de temps après et enfin un purpura hémorragique quelques heures après.

Il existait une importante dissociation des signes

sanguins puisque le temps de coagulation normal coexistait avec un temps de saignement de 45 minutes et un signe du lacet des plus nets.

Purpura hémorragique après crisalbine

OBSERVATION INÉDITE IV.

M. Ch... Pierre, 58 ans, charbonnier, entre à l'hôpital Cochin dans le service du Dr Ameuille le 23 avril 1933.

Il a présenté en 1929 une pleurésie droite et une hémoptysie. Après repos il a été amélioré et a repris ses occupations. Lorsque à la fin de 1932, il a présenté de la fatigue, de l'anorexie, de l'amaigrissement, il s'est mis à tousser et à cracher. Vu au dispensaire de Cochin à ce moment il fut mis à un traitement ambulatoire par la crisalbine à raison de 2 injections par semaine. Il reçut 4 injections de 0 gr. 25 et 2 de 0 gr. 50 et présenta pour un total de 2 grammes une érythrodermie généralisée et une stomatite.

Le 23 avril, un mois après le début des accidents, il rentre à l'hôpital, il présentait à ce moment : une conjonctivite, une stomatite érythémateuse, un purpura des membres inférieurs, des escharres fessières et talonnières. La température est à 39°, il a des lésions de tuberculose pulmonaire bilatérale ; le 25 avril on fait une numération globulaire.

Hématies.....	3.500.000
Leucocytes.....	8.650
Polynucléaires neutrophiles.....	68
Moyens monocytes.....	10
Éosinophiles.....	1
Basophiles.....	4
Lymphocytes.....	10
Formes de transition.....	7

L'état reste stationnaire jusque vers le 4 mai, où il présente une éruption bulleuse au niveau du dos, mais surtout des gingivorragies et des épistaxis assez abondantes.

Le 6 mai, des examens complémentaires sont faits.

Une numération montre :

Hématies.....	3.292.000
Leucocytes.....	3.520
Poly neutro	86
Mono.....	12
Lympho.....	2

Hématoblastes 66.000 avec irrétractilité du caillot, un temps de coagulation normal, mais un temps de saignement augmenté à 18 minutes.

Le malade est parti sur sa demande le 8 mai dans un état très grave.

En résumé chez ce malade qui présentait un purpura hémorragique, à part une légère anémie et leucopénie sub-terminale, il n'existait que des modifications du temps de saignement et des plaquettes avec irrétractilité du caillot.

Dans cette observation, le début des accidents hémorragiques est survenu longtemps après le début des premiers accidents alors que tout traitement était suspendu.

V. — Aleucie hémorragique.

Si les phénomènes hémorragiques sont des faits assez fréquents et plus anciennement connus, ce ne sont pas les seuls accidents hématologiques de la

chimiothérapie et quel que soit leur groupement en syndrome : hémorragie isolée, purpura simple ou purpura hémorragique, ils peuvent s'associer à des troubles sanguins portant soit sur les globules blancs, soit sur les rouges, soit encore sur les deux pour constituer au maximum de l'association de ces facteurs l'aleucie hémorragique.

P. Chevallier et Flandin publiant un cas d'aleucie hémorragique à la suite du novar reprennent ses caractères et les classent ainsi :

1^o Un syndrome hémorragique-purpurique ou hémogénique existe dès le début.

Les hémorragies persistent et s'accroissent par périodes.

Le syndrome sanguin des purpuras est au complet.

2^o Une forte anémie existant comme symptôme autonome et évoluant pour son propre compte constitue un fond sur lequel vient se greffer l'anémie post-hémorragique.

Cette anémie est aplastique et hyperchrome.

3^o Une leucopénie avec hypogranulocytose existe dès que l'anémie attire l'attention, elle est permanente et progressive.

Sur elle on basera les éléments de pronostic et non sur l'anémie et les hémorragies.

Si nous nous en tenons à cette conception de l'aleucie hémorragique nous trouvons de nombreuses publications faites sous des titres divers et qui en fait ne sont que des aleucies hémorragiques ;

tous les degrés existant dans la nature et l'abondance des hémorragies, le degré d'anémie, la leucopénie et surtout la neutropénie relative.

En 1916, Franck publie un cas de diathèse hémorragique avec purpura. En 1919, Marcel Labbé et Langlois un cas de purpura hémorragique aigu chez lequel tous les caractères du syndrome précédent sont décrits.

En 1922, P.-E. Weil et Isch Wall sous le titre d'anémie aplastique hémorragique, et depuis sous les titres d'angine agranulocytaire et purpura hémorragique d'agranulocytose divers cas assez semblables ont été publiés qui peuvent être appelés panmyéloptysie ou insuffisance de la moelle osseuse, si on en veut tirer une indication pathogénique ou aleucie hémorragique si on se rapporte au domaine de la clinique.

Nous avons pu grouper une quarantaine d'observations publiées sous des noms divers et correspondant aux caractères de l'aleucie hémorragique.

Nous reprendrons plus loin les circonstances étiologiques de ces accidents et nous nous attacherons ici à en préciser la clinique.

Le début peut se faire d'une façon quelconque, parfois brusquement par un purpura hémorragique qui d'emblée attire l'attention, souvent aussi il est fruste et progressif ne se manifestant que par une fatigue extrême, une asthénie progressive ou de simples ulcérations buccales à fond sanieux doulou-

reuses, laissant sourdre une sérosité sanglante et fétide.

Quel qu'il soit, assez rapidement les phénomènes hémorragiques vont prendre une place prédominante et ce sont eux qui permettent le diagnostic. Il s'agit le plus souvent d'un purpura hémorragique parfois un purpura simplex, mais bien souvent celui-ci s'accompagne d'hémorragies gingivales discrètes, nécessitant un examen attentif, ou encore d'épistaxis.

L'examen complet du malade montre un certain degré d'anémie d'ailleurs assez variable, quelquefois non apparent. Le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume, les autres systèmes sont normaux, sauf parfois des troubles dus à l'anémie (souffles cardiaques, phénomènes nerveux).

L'examen de la bouche reste toujours capital, il permet de constater quelques petites ulcérations localisées, gingivales, linguales ou jugales, laissant suinter une sérosité hémorragique. Chez d'autres malades la région amygdalienne est le siège d'une angine ulcéro-nécrotique avec zone véritablement ulcérée plus ou moins étendue.

Les signes généraux sont généralement marqués, la température est élevée 39° à 40°, apparue dès le début des accidents, parfois premier signe. L'état général est atteint, facies tiré, pouls rapide, obnubilation plus ou moins marquée.

L'examen sanguin viendra confirmer un diagnostic hésitant et montrera une anémie assez variable,

parfois peu marquée; le taux des globules ne descendant pas au-dessous de 4 millions pendant toute la durée de l'évolution ; bien plus souvent cette anémie est moyenne et quelquefois même très intense, inférieure à 1 million d'hématies. L'examen de ces globules rouges montre qu'il s'agit le plus habituellement d'une anémie aplastique ne s'accompagnant pas de régénération, absence d'hématies nucléées et de réticulocytes tout au moins au début. Lorsque les cas évoluent vers la mort jamais la formule ne montre de signes de régénération, au contraire, après un certain temps apparition de poussées de réticulocytes venant témoigner du processus de réparation, poussées se produisant soit spontanément, soit après des essais thérapeutiques tels que injections de nucléinate de soude, radiothérapie des os longs, transfusions.

Les globules blancs ont eux aussi leur taux diminué 2.000, 3.000, parfois plus, mais n'atteignent que rarement les taux extrêmes rencontrés dans l'agranulocytose. Surtout, ce qui est important, c'est l'inversion des rapports des différents globules blancs et si souvent le nombre absolu des éléments non granuleux est sub-normal toujours celui des polynucléaires neutrophiles est fortement diminué tant en valeur absolue que relative, pouvant aller de 50 % à 4 ou 5 %.

Les tests sanguins sont toujours modifiés et le sont presque tous : temps de coagulation augmenté, temps de saignement augmenté, lacet positif, dimi-

nution considérable du nombre des hémato blasts, quelquefois même disparition complète avec irrétractilité du caillot.

Certains auteurs ont pensé pouvoir attribuer une valeur pronostique à la présence ou à l'absence d'éosinophiles, certains cas malheureux s'accompagnent d'éosinophilie, certains cas guéris n'ont jamais présenté d'éosinophilie, d'autres en ont présenté par poussées coïncidant avec une amélioration. Il est donc bien difficile de pouvoir tirer des conclusions de cas aussi disparates.

L'évolution se fait progressivement vers la mort ; celle-ci peut survenir au cours de complications hémorragiques, par hémorragie méningée chez le malade d'Aubertin, Blancstein et Lehmann, ou est due à la progression des symptômes.

D'autres fois l'évolution se fait vers la guérison après un temps variable, parfois rapidement, parfois plus longue à obtenir, la maladie évoluant plusieurs mois.

Nous venons de décrire un syndrome clinique caractérisé outre la présence d'hémorragies par une formule sanguine spéciale. Nous pouvons décrire à ce syndrome de multiples formes cliniques suivant le mode de début, brusque ou lentement progressif, suivant qu'il est purpurique ou angineux ; de même nous pouvons décrire de multiples formes évolutives : des formes aiguës évoluant rapidement vers la mort ou la guérison, plus souvent vers la mort, des formes

véritablement subaiguës avec poussées multiples évoluant en plusieurs mois.

Suivant la symptomatologie on pourra décrire des formes à prédominance hémorragique, anémique ou agranulocytaire.

Des formes atypiques ont été signalées s'accompagnant d'autres phénomènes : formes avec ictère ou formes avec éruptions cutanées non purpuriques, bulleuses ou polymorphes ; enfin suivant la gravité on décrira des formes graves et des formes frustes. Le pronostic est toujours réservé, il est fonction de la gravité des hémorragies et de leur localisation mais surtout la leucopénie et plus encore la neutropénie sont des facteurs extrêmement redoutables surtout s'ils se montrent persistants ou progressivement évolutifs. L'anémie semble de second plan dans l'établissement du pronostic, au moins dans la majorité des cas.

A l'autopsie on constate deux ordres de troubles :

1^o à la rate une macrophagie intense avec confusion entre sinus et cordons. Il y a suractivité fonctionnelle quelquefois avec formes embryonnaires et hématies nucléées.

2^o à la moelle osseuse une dégénérescence profonde du tissu rouge remplacé par de la moelle jaune avec panmyéloptysie.

Les frottis de moelle osseuse sternale et fémorale ne montrent plus d'éléments cellulaires.

A ces troubles s'associent dans quelques cas des lésions dégénératives du foie.

Aleucie hémorragique après novar.

OBSERVATION INÉDITE V

M. Ch... Sébastien, actuellement en traitement au dispensaire de Saint-Antoine pour syphilis a présenté l'histoire suivante :

Le diagnostic de syphilis a été porté à Tunis en avril 1931 où il avait consulté pour des douleurs ostéocopes dans les tibias. Un Wassermann fait à ce moment était positif, un traitement est institué.

En avril 1931, 16 acétylarsan à Tunis le B.-W. est positif.

En juillet, 16 acétylarsan à l'hôpital Saint-Louis.

En septembre, 1 série de novar, le Wassermann est toujours positif. En octobre 1931 le malade part pour son service militaire, c'est à ce moment qu'il est pris de vertiges, de palpitations et d'une asthénie intense, il est alors réformé, mais les troubles persistant et s'aggravant il entre le 12 novembre 1931 dans le service du Dr Ramond à Saint-Antoine pour son asthénie progressive, un amaigrissement de 7 kgr.

Il présentait à ce moment sur le corps quelques pétéchies peu abondantes mais surtout des épistaxis et des gingivorragies répétées à l'exclusion de toute autre hémorragie, pas de symptômes bucco-pharyngés mais une anémie importante. On pense alors à une intoxication par le novar, à une anémie pernicieuse et on le traite comme tel. Fer, Hépatrol, transfusions, acide chlorhydrique.

L'évolution reste apyrétique au maximum, quelques oscillations entre 37° et 38°. La tension artérielle est à 13-8.

Le 16 novembre, divers examens sont pratiqués.

Un dosage d'urée sanguine montre 0 gr. 35 ‰.

Absence d'albumine dans les urines.

Une numération globulaire indique :

Globules rouges.....	1.800.000
Globules blancs.....	1.200

Le temps de saignement est de 40 minutes.

Le temps de coagulation de 25 minutes.

Le garrot laisse rapidement un piqueté purpurique.

Le caillot est irrétractile.

Le 18 novembre on fait une transfusion de 60 grammes.

Le 19 novembre :

Globules rouges.....	2.200.000
Globules blancs.....	1.600

Le 21 novembre :

Globules rouges.....	1.855.000
Globules blancs.....	3.500

Avec polynucléaires neutrophiles.....	36
— éosinophiles.....	3
— basophiles.....	0
Grands mononucléaires.....	16
Moyens mononucléaires.....	36
Formes de transition.....	9
Myélocytes neutrophiles.....	2
Hématies nucléées.....	1

L'hémoglobine est à 75 %, le B.-W. est positif,

Le 1^{er} décembre :

Globules rouges.....	1.900.000
Globules blancs.....	3.200

Le 2 décembre le malade reçoit une transfusion de 250 gr.

Le 5 décembre :

Globules rouges.....	2.400.000
Globules blancs.....	2.000

Le 11 décembre :

Globules rouges.....	2.225.000
Globules blancs.....	3.200

Le 23 décembre, le temps de saignement est de 5 minutes 1/2.

• Le temps de coagulation normal.

On refait une transfusion de 200 grammes.

Le 6 janvier :

Globules rouges.....	4.400.000
Globules blancs.....	6.000

Le malade a repris 7 kgr., possède un bon état général et sort du service le 12 janvier 1932.

Il retourne consulter à Tunis le 30 janvier et depuis reçoit :

8 injections d'huile grise. B.-W. toujours positif.

10 cyanures.

3 injections de Quinby qu'on doit interrompre à cause d'une stomatite.

Deux séries de 10 injections d'acétylarsan.

Il n'a jamais plus de 3 semaines de repos entre les séries.

Pendant 4 semaines K. I. par la bouche.

Un B.-W. est négatif le 10 juin 1932, mais un autre positif le 24 juin.

A ce moment on refait une nouvelle numération :

Globules rouges.....	4.460.000
Globules blancs.....	6.820
Polynucléaires neutrophiles.....	42
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Moyens mononucléaires.....	43
Lymphocytes	12

L'état général est resté excellent. Le malade peut travailler et suit son traitement antisyphilitique.

Dans ce cas le début a été lentement progressif, les phénomènes hémorragiques n'ont pas été très abondants et le tableau clinique a surtout été celui d'une anémie. Le syndrome leucopénique et neutropénique a été assez discret, par contre, tous les troubles de la crase sanguine existaient et non en rapport avec les hémorragies. Depuis sa guérison tous les médicaments ont été bien supportés même l'acétylarsan. Il n'a pas été refait de novar.

VI. — Agranulocytose.

Comme nous venons de le voir les formes cliniques de l'aleucie hémorragique sont très nombreuses. Dans certains cas le syndrome hémorragique est peu important et le syndrome agranulocytaire prend le premier plan. En plus nous pouvons décrire des cas d'agranulocytose restant dans le cadre qu'en a tracé Schultz et survenant au cours de

la chimiothérapie. Ici il n'y a plus de syndrome hémorragique, pas de troubles de la crase sanguine. Le syndrome anémique est discret ou manque ; seul existe le trouble des éléments blancs, leucopénie et neutropénie extrêmes.

Le début se fait généralement par de l'asthénie, une fatigue générale, une fièvre qui va rapidement en augmentant. En quelques jours on se trouve à la période d'état. Le malade est alors dans un état de prostration extrême avec une température élevée. L'examen clinique révèle un minimum de symptômes, des lésions bucco-pharyngées attirent l'attention ; ces lésions sont quelquefois apparues dès le premier jour de l'affection, mais souvent elles sont restées discrètes et ne se manifestent qu'à cette période. Il s'agit d'ulcérations nécrotiques des amygdales, ou du pharynx, ou de la bouche. Plusieurs peuvent coexister, entraînant une dysphagie importante, une salivation abondante et fétide ; ces lésions buccales peuvent s'accompagner d'adénopathies qui restent en général discrètes.

A aucun moment de l'évolution il n'existe de phénomènes hémorragiques. La température reste élevée. L'évolution se fait rapidement vers la mort, en une semaine ou deux par augmentation de la prostration et des ulcérations bucco-pharyngées.

L'examen sanguin est bien spécial, il ne montre aucun trouble des temps de saignement et de coagulation. Pas de diminution des plaquettes, une anémie modérée ; 3.500.000, mais surtout une leu-

copénie ne s'abaissant pas au-dessous de 1.000 dans les cas que nous avons relevés mais portant presque électivement sur les éléments granuleux où les divers examens montrent de 1 à 2 % de polynucléaires neutrophiles. Dans certains cas ce chiffre peut être un peu moins abaissé, 6 % dans un cas de Mouquin et Fleury.

Agranulocytose après Crisalbine.

OBSERVATION INÉDITE VI

M. D... Emile, 34 ans, cordonnier, entre à Cochin le 3 avril 1933.

Depuis novembre 1932 toussait, un peu, se trouvait fatigué.

Mais surtout depuis janvier 1933, il présentait des frissons, des sueurs nocturnes, de la fatigue et de l'amaigrissement. Sa température était 39-39°5, il toussait et crachait.

Quelques crachats sanglants en février 1932 le décident à consulter à l'hôpital franco-américain.

Le 16 mars 1933, on trouve des bacilles de Koch dans ses crachats, et à la radiographie une infiltration assez étendue avec quelques cavités de la moitié supérieure de son poumon gauche et quelques lésions multi nodulaires disséminées du côté droit.

A son entrée le 3 avril, l'expectoration était peu abondante, la température oscillante entre 38 et 38°5, il présentait un amaigrissement important, étant passé de 60 à 45 kgr. et une laryngite.

Pas d'antécédents personnels.

Son père est mort accidentellement. Sa mère, son frère, sa femme et ses deux enfants de 11 et 9 ans sont bien portants.

On commence alors le 7 avril 1933 un traitement par la crisalbine : il reçoit 0 gr. 25 le 7, la température oscillait entre 38 et 39 irrégulière. Le 11 avril il reçoit la seconde et dernière injection de crisalbine à raison de 0 gr. 50.

Le 12, diarrhée.

Le 13, apparition d'un érythème prurigineux formé de petites taches rouges lenticulaires disséminées sur le dos des mains, les bras et la région dorso-lombaire.

Du 11 au 16, la température tend à descendre à la normale.

Le 20, apparition d'éléments bulleux reposant sur une tache érythémateuse, bulles inégales de volume allant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un pois. Certains de ces éléments se rompent, laissant échapper une sérosité claire. Les éléments siègent au niveau de la face dorsale des pieds, de la face antérieure des genoux, du dos des mains, de la face postérieure des avant-bras mais l'éruption prédomine au niveau de la région thoraco-abdominale en ceinture avec maximum autour de l'ombilic.

Pendant 3 jours, la température reste aux environs de 38 à peu près régulière.

Le 23, au soir, la température est à 39.

Le 24 au matin, on pratique un examen hématologique.

Hématies.....	3.570.000
Leucocytes.....	4.400 "

Formule blanche :

Polynucléaires neutrophiles.....	76
Polynucléaires basophiles.....	2
Grands mononucléaires.....	4
Moyens mono.....	20
Lympho.....	4

Le 24, au soir, température à 40, asthénie, pouls à 120, langue rouge et sèche, dysphagie.

Le malade présente une stomatite érythémateuse avec petit enduit pultacé transitoire sur l'amygdale droite.

L'éruption cutanée ne s'est pas modifiée.

La rate est largement percevable.

Le foie normal, les signes pulmonaires inchangés.

Les urines assez abondantes, 1 litre sans albumine.

Les examens hématologiques montrent alors la disparition des granulocytes.

Le temps de saignement était de 4 minutes, le temps de coagulation normal, le caillot normal.

Le 25 :

Hématies.....	3.500.000
Leucocytes	3.200

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutro	57
— baso.....	2
Mono.....	37
Lympho.....	4

Le 26 :

Globules rouges.....	3.300.000
Globules blancs.....	1.200
Poly neutro.....	1
• — Baso.....	1
Mono.....	68
Lympho.....	28
Formes de transition.....	2

Le 27 :

Globules rouges	3.350.000
Globules blancs	1.300
Poly neutro.....	0
— éosino.....	1
Grands mono.....	6
Moyens mono.....	76
Lympho.....	16
Cellules indifférenciées	1

Une transfusion de 80 cmc. est pratiquée, le malade reçoit également des injections d'extrait médullaire Choay.

Les 27, 28 et 29 avril, la température reste en plateau aux environs de 39°5, le malade présente une grosse asthénie avec sub-délire, une sécheresse marquée des lèvres, de la langue et de toute la muqueuse buccale avec dysphonie et dysphagie presque absolues.

Il ne présente pas de productions ulcéro-nécrotiques.

Les signes pulmonaires restent inchangés.

Hématies.....	3.510.000
Leucocytes.....	1.220

Le 28 :

Poly.....	0
Grands mono.....	4
Moyens mono.....	85
Lympho.....	3
Cellules indifférenciées	8

Le 29 :

Globules rouges.....	3.475.000
Globules}blancs.....	2.640
Poly neutro.....	0
Grands mono.....	2
Moyens mono.....	70
Lympho.....	16
Cellules indifférenciées.....	12

mort le 30 avril 1933.

A l'autopsie on trouve quelques petites ulcérations intestinales siégeant à la fin du grêle, disséminées, peu abondantes, avec quelques granulations sur le péritoine adjacent. Le gros intestin est normal.

La rate est grosse, ferme, mais ne s'accompagne pas de péri-splénite, elle pèse environ 450 gr.

Le foie est jaunâtre, ferme, adhérent.

Le pancréas et les surrénales sont normaux.

Les reins sont légèrement congestifs, mais d'apparence normale.

Le cœur est normal.

Les poumons présentent une infiltration d'œdème hémorragique récent, une caverne anfractueuse du sommet gauche, des nodules caséux du tiers supérieur du poumon gauche. Les deux sommets sont très adhérents.

De plus on note quelques granulations sur la face interne du péricarde et sur la face thoracique du diaphragme et un peu de liquide dans le péricarde et les plèvres.

En résumé ce malade a présenté un syndrome agranulocytaire pur sans modifications de la crase sanguine, sans modification de ses globules rouges dont tous les examens ont montré le même chiffre. L'évolution a pu être suivie grâce aux numérations du 24 et du 25 avril qui après avoir montré 70 et 57 % de poly neutrophiles n'en montre que 1 le 26 et disparition ultérieure. Ce syndrome est survenu après deux injections de crisalbine chez un sujet qui présentait par ailleurs des signes d'intolérance d'autres systèmes : Intestinal, diarrhée, cutané, éry-

throdermie et des lésions bulleuses dont la coexistence avec l'agranulocytose n'est pas rare.

Agranulocytose et anémie après muthanol.

OBSERVATION PARTIELLEMENT INÉDITE VII

M. G... Baptiste, 24 ans, manœuvre, consulte pour la première fois à Broca le 8 décembre 1930. Il présente une cicatrice de chancre du prépuce avec rétraction, une lésion érosive du limbe sans adénopathie importante.

Des B.-W. successifs sont négatifs les 8, 10, 15, 20, 24 décembre et positifs le 29 décembre. Le malade est alors mis au traitement mixte et reçoit du 5 janvier au 18 février 9 novar dont 4 à 0gr. 90 et 10 muthanol.

Le 16 mars le W. est négatif.

Du 18 mars au 11 mai il reçoit 10 injections de Rhodarsan et 9 d'arqueritol.

Le traitement est alors interrompu pour une diphtérie au cours de laquelle il reçoit 700 cmc. de sérum.

Le 3 juillet le W. est négatif, le malade est remis au muthanol et en reçoit 7 injections du 3 juillet au 19 août 1931.

Le 19 août 1931 il vient consulter pour céphalée et malaise général qui va en s'accroissant depuis 8 jours.

A ce moment on note une haleine fétide, une langue sale, rien de suspect dans la bouche, rien à l'examen pulmonaire. La région hépatique est douloureuse de même que le colon gauche ; le cœcum est gargouillant, on suspend alors les injections.

Le malade se fait hospitaliser le 26 août 1931 à la Pitié dans le service du Professeur Aubertin.

« A son entrée, la fièvre est à 39°4, le pouls à 140, le malade est d'une pâleur intense, l'haleine est fétide. On trouve sur la face interne des joues et sur les bouts de la langue des ulcérations arrondies à fond sanieux, recouvertes d'un enduit grisâtre. L'examen viscéral est négatif à part la présence de quelques râles humides aux deux bases. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. Il n'y a pas de purpura, pas d'hémorragies. Le temps de coagulation est de 8 minutes, le temps de saignement de 3 minutes 1/2. Les hématies au nombre de 1.536.000 avec 40 % d'hémoglobine. Les leucocytes au nombre de 3.600 avec 4 polynucléaires neutrophiles, 1 basophile, pas d'éosinophiles, 8 lymphocytes, 51 moyens mononucléaires, 27 mononucléaires à grains azur, 13 monocytes, 1 cellule de Türk. Le chiffre des polynucléaires est donc de 144 par mmc.

Le 28 août les hématies sont à 1.440.000. Même formule leucocytaire. On fait une séance de radiothérapie sur les tibias (dose 100 R.).

Le 29 août les hématies sont à 1.756.000, la température monte à 41°, l'hémoculture est négative. On ajoute au traitement des injections d'Hepatrol.

Les leucocytes sont à 3.000, mais le taux des polynucléaires monte à 14 %.

Le 31 même chiffre globulaire mais les leucocytes montent à 9.600 avec 47 % de polynucléaires neutrophiles, 1 éosinophile, 3 myélocytes. On pratique une transfusion de 250 cmc.

Le 1^{er} septembre la température tombe au-dessous de 38°. Séance de radiothérapie sternale (100 R.).

Du 2 au 9 septembre l'état général s'améliore, le chiffre globulaire reste aux environs de 1.800.000 avec une valeur globulaire qui s'élève au-dessus de l'unité. Le chiffre leucocytaire monte à

12.000 et le chiffre absolu de polynucléaires à 5.000. Les plaquettes atteignent 650.000. A partir du 11, le chiffre globulaire dépasse 2.000.000, les leucocytes oscillent autour de 11.000. Ils atteignent un jour 13.200 avec 60 % de polynucléaires. La bouche est complètement nettoyée. Les ganglions cervicaux ont disparu. Le malade quitte l'hôpital le 14 octobre avec 3.760.000 hématies. Il revient nous voir en novembre ; il est en bonne santé et ses hématies dépassent 4 millions. »

Le 20 novembre 1931, le malade revient à Broca, le B.-W. est négatif. On lui fait 8 injections d'arqueritol, la dernière le 6 janvier 1932.

Le 7 mars 1932. B.-W. négatif, il reçoit 12 acétylarsan jusqu'au 25 avril.

Le 1^{er} juillet 1932. B.-W. négatif, il reçoit une série de sulfar. de 6 grammes.

Le 4 janvier 1933, le W. est négatif. C'est alors que le malade reçoit une série de 12 muthanol dont la dernière est faite le 13 février 1933. Cette série est parfaitement supportée et ne donne lieu à aucun accident.

Le 19 avril 1933. B.-W. négatif, une série de sulfar de 5 gr. 10.

Le 16 octobre 1933, on recommence une série de sulfar.

Ce malade n'a pas présenté un syndrome pur d'agranulocytose mais l'association de deux syndromes : agranulocytose + anémie. Pas de signes hémorragiques à aucun moment, pas de troubles de la crase sanguine. Les deux syndromes semblent avoir évolué chacun pour leur propre compte, l'agranulocytose d'évolution rapide, l'anémie d'évolution beaucoup plus lente et persistante.

Ce malade a pu par la suite recevoir une nouvelle série de muthanol sans inconvénient de même qu'il en avait parfaitement supporté une série tout au début de son traitement.

VII. — Anémies.

Il a été souvent publié des cas d'anémie post-arsénicale et même des thèses ont été faites sur ce sujet, or nous avons cherché dans la littérature des formes pures d'anémie et n'en avons pas trouvé ; toujours celle-ci coexiste soit avec des phénomènes hémorragiques, soit avec des troubles leucocytaires. Il s'agit dans ces cas d'une anémie aplastique qui occupe généralement une place de second plan dans cette pathologie et ne permet aucunement de porter un pronostic quelconque à l'encontre des autres troubles rencontrés.

Pourtant dans certains cas cette anémie peut être au premier plan et presque la seule manifestation apparente du syndrome. Cette anémie a exactement les mêmes caractères que dans l'aleucie hémorragique aplastique et hyperchrome.

Nous n'avons relevé dans la littérature que la seule observation de Déroide qui malheureusement est incomplète ne reposant sur aucun examen hématologique, observation prise en 1922 d'un homme de 42 ans déjà suivi.

Syphilis reconnue en 1914 pour paralysies oculaires.

De 1917 à 1922, calomel et 8 séries de novar, la dernière en mars-avril.

En juin 1922 en plus d'un tabès le malade présente une anémie intense avec pâleur cireuse des téguments, bourdonnements d'oreilles, dyspnée, la rate n'est pas augmentée de volume, il existe quelques ganglions.

L'examen au Tallquist montre 30 % d'hémoglobine, le temps de saignement est normal. Aucun autre examen n'a été pratiqué.

L'exitus est survenu malgré des transfusions.

Le syndrome anémique semblait seul en cause dans cette observation bien qu'il soit difficile de l'affirmer, aucune numération n'ayant été pratiquée.

VIII. — Grande variété des syndromes rencontrés en réalité.

Nous avons décrit des cadres cliniques schématiques et volontairement trop rigides dans lesquels tous les faits observés ne peuvent rentrer. En effet, la variété clinique des faits est telle qu'en réalité il y a peu de cas absolument superposables. Cette grande variété tient au fait de l'association en proportions variables de nombreux facteurs : érythrocytes, leucocytes : et dans ceux-ci la proportion relative des granuleux et des non granuleux,

l'association du facteur hémorragique pouvant constituer des syndromes différents suivant le taux des plaquettes, les modifications des temps de saignement et de coagulation et c'est ainsi que récemment P. Chevallier, Colin, J. Bernard et Ely ont pu présenter 6 cas de syndromes hémorragiques post-arsénobenzoliques dont 2 seulement sont semblables. Ils les répartissent ainsi, le syndrome hémorragique étant commun :

1^o Intégrité des globules rouges.

Hyperleucocytose et hypergranulocytose sur plaquettose ;

2^o Intégrité des globules rouges.

Hyperleucocytose et hypergranulocytose sous plaquettose ;

3^o Destruction légère des globules rouges.

Leucocytose normale. Neutropénie, plaquettose sub-normale ;

4^o Absence d'anémie nette.

Leucopénie, polynucléose neutrophile et leucolyse intense sous plaquettose, suivie d'hyperplasie globale ;

5^o Deux observations avec anémie.

Leucopénie et forte neutropénie sous plaquettose.

On voit par cette répartition la possibilité d'association en plus ou en moins de chacun des facteurs constituants du syndrome. Ces faits sont également bien mis en valeur par la publication d'Ameuille et

Braillon sur 7 cas de syndromes agranulocytaires post-chrysothérapiques et dont l'un a évolué d'une façon transitoire vers la leucémie. Ce fait serait à rapprocher de ceux publiés par P.-E. Weil sur la leucémie benzolique, rare il est vrai, mais dont on connaît quelques exemples et il est fort possible qu'on publie à nouveau des cas de leucémie post-chimiothérapique.

ÉTIOLOGIE

Dans toutes les pages qui précèdent nous avons volontairement omis de parler de l'apparition des accidents après telle ou telle médication. C'est qu'en effet en présence de l'un quelconque de ces accidents on est non seulement incapable de dire quel est le médicament qui l'a produit mais on est également incapable de dire à quel moment de la thérapeutique il est survenu. Il nous a donc semblé logique de passer les circonstances étiologiques sous silence pour les reprendre dans un chapitre d'ensemble.

QUELS SONT LES MÉDICAMENTS INCRIMINÉS ?

Les arsenicaux organiques employés dans le traitement de la syphilis sous quelque forme qu'ils soient semblent capables d'engendrer ces accidents, qu'il s'agisse d'arsénobenzol, de novarsénobenzol, de sulfarsénol, de rhodarsan, de métarsénol ou de diarsénol. Les arsenicaux pentavalents ont eux aussi été incriminés : stovarsol ou acétylarsan.

Les sels de bismuth employés pour cette même thérapeutique sont responsables de quelques cas

également : Quinby ou muthanol et même dans un cas de Sézary et G. Boucher il s'agissait de bismuth en suppositoires de iodo résorcinat sulfite de bismuth prescrits pour des hémorroïdes.

Tous les sels d'or semblent pouvoir être rendus responsables d'accidents : allochrysine, crisalbine, sanochrysine, salgonal, etc.

Ces grandes médications chimiothérapiques ne sont pas seules responsables d'accidents de cet ordre et c'est ainsi qu'on a pu accuser de nombreuses substances responsables de purpuras. Les salicylates, la quinine, l'antipyrine, le mercure, l'iode de potassium et même les vaccins, les injections de sérum qui peuvent réaliser une maladie du sérum à type purpurique. Les transfusions elles-mêmes sont à l'origine de quelques accidents, faits rentrant dans le cadre de l'hémostase de P. Chevallier.

DATE D'APPARITION DES ACCIDENTS.

A quel moment du traitement surviennent les accidents ? Là encore la clinique ne peut rien répondre par l'aspect ou l'évolution des accidents ; des accidents graves ayant pu débiter précocement, des accidents bénins à une période relativement tardive du traitement.

Ils surviennent parfois dès les premières injections : à la deuxième, troisième, quatrième, ou cinquième injection, quelquefois après une injection

quelconque au cours du traitement. Ils surviennent au cours d'une série quelconque, à la première, mais souvent 3 et 4 séries ont été parfaitement supportées et c'est à l'occasion d'une nouvelle que la maladie débute. D'autres fois ils sont encore plus tardifs, survenant à la dernière injection ou trois semaines et même deux mois après la fin d'une cure.

INFLUENCE DES DOSES.

Cette question des doses a été souvent discutée ; certains auteurs prétendant que l'emploi de grosses doses était seul responsable des accidents et qu'on évitait ceux-ci en faisant des doses moins considérables ; il n'en est rien, les accidents ne sont nullement proportionnels aux doses et on a pu en avoir d'extrêmement graves avec des doses très faibles (0 gr. 05 de crisalbine, 0 gr. 15 de novar) et par contre n'en pas avoir pour des doses importantes (0 gr. 50 de crisalbine, 0 gr. 90 et plus de novar). Cependant chez les malades qui font des accidents, ceux-ci augmentent généralement, mais non d'une façon certaine lorsqu'on augmente les doses, montrant ainsi l'intrication des facteurs terrain et médicamenteux dans la pathogénie de cette pathologie.

LES SIGNES D'ALARME.

Si quelquefois les accidents apparaissent brusquement alors que rien jusqu'alors n'avait pu faire prévoir le moindre ennui au cours du traitement, il

est fréquent de noter dans les observations au cours des injections précédentes ou au cours des séries précédentes des réactions d'ordre divers telles que : céphalée, réaction fébrile, nausée, asthénie, troubles digestifs, ictère, ou quelque accident hémorragique léger ; témoin cette malade présentée par Carnot, Delafontaine et Véran qui au cours d'une série de novar présenta un érythème après essai de traitement au cyanure, de la diarrhée après administration d'iodure, un coryza spasmodique et enfin après la troisième injection d'acétylarsan une aleucie hémorragique curable.

Un malade de Nicolas, Gaté et Lebeuf fait après une série de 1 gr. 50 de métarsenol un ictère, une seconde série produit un purpura, la troisième est cause d'une aleucie hémorragique mortelle.

FRÉQUENCE DES ACCIDENTS.

Sur 49 cas d'accidents graves, aleucie hémorragique ou agranulocytose :

33 cas surviennent à la suite des arsénicaux,
3 après traitement bismuthique,
3 après traitement mixte arséno-bismuthique,
10 sont imputables à la chrysothérapie.

En fait ces accidents hématologiques sont rares eu égard au grand nombre de traitements institués et si Ameuille estime à 1 pour 1.000 la fréquence de ces accidents, nous n'avons vu à Broca en 1932 et

1933 sur les malades suivis au dispensaire que 3 cas d'accidents hémorragiques.

On a parlé de la prédisposition féminine aux accidents hémorragiques. Sur 29 cas où le sexe est précisé 19 sont survenus chez l'homme, 10 seulement chez la femme. Sur 7 cas d'agranulocytose, 4 surviennent chez l'homme, 3 chez la femme. Une forme bénigne et curable est survenue chez un homme.

RÔLE DE LA VOIE D'INTRODUCTION.

Pourquoi cette grande fréquence aux arsénicaux et à la chrysothérapie ? Il semble que la voie d'introduction ne soit pas indifférente et que la voie endoveineuse soit la plus brutale (novar-crisalbine). Cette observation est également confirmée par Dumarest, Mollard, Pavie et Lebeuf pour les autres accidents de la chrysothérapie. Notons que c'est également la voie thérapeutique la plus rapidement active.

Quelques considérations sur la clinique.

Avant d'aborder l'étude pathogénique de ces accidents nous pouvons déjà résumer un certain nombre de faits que nous fournit la seule clinique.

Ce sont :

I. — L'indépendance des accidents par rapport à la nature du médicament et par rapport aux doses utilisées.

II. — La variété extrême des formes cliniques, quel que soit l'agent en cause.

III. — L'existence fréquente d'autres réactions chez des sujets qui à un moment donné présenteront les manifestations hématiques.

PATHOGÉNIE

Nous venons d'étudier les faits cliniques hémato-logiques survenant à la suite de la chimiothérapie. Cette étude peut être incomplète, des faits nouveaux pouvant toujours s'ajouter à ceux déjà connus ; quoi qu'il en soit ces faits restent et ont déjà suscité jusqu'ici de nombreuses explications pathogéniques accusant tour à tour des facteurs différents.

Pour bien comprendre les explications qui ont été données de ces faits il faut successivement examiner les facteurs incriminés dans le déterminisme de ces accidents : le Médicament, le Microbe, le Terrain.

I. — Le médicament.

Au début des accidents on a simplement accusé le médicament, et lui seul, de tous les désordres produits, mais assez rapidement on s'est aperçu que ce médicament ne pouvait expliquer qu'une faible part des faits observés. En effet si certains accidents surviennent pour des doses médicamenteuses importantes il en est qui surviennent pour des doses minimales ; d'autre part l'étude des intoxications montre

qu'on ne peut parler d'intoxication que dans certaines conditions déterminées.

La constance des effets pour une même substance, les accidents indépendants du sujet, la reproduction expérimentale, le tableau clinique dépendant du mode d'intoxication aiguë, subaiguë, ou chronique, la gravité des accidents, facteur des doses sont autant de caractères propres aux intoxications et bien précisés cliniquement.

Quel mode d'intoxication peut-on invoquer pour les médicaments qui nous intéressent ? Intoxication aiguë lorsque l'accident survient à la suite d'une première injection médicamenteuse ou d'une des premières. Or cette étude médico-légale de l'intoxication aiguë nous montre des accidents d'une brutalité extrême évoluant rapidement dans un cadre toujours le même et qu'on ne peut aucunement comparer aux accidents qui nous intéressent pour les médicaments en cause. S'agit-il alors d'intoxication subaiguë ou chronique ? Brouardel la définit ainsi : « Les accidents n'éclatent pas tout d'un coup, l'action du poison est lente et progressive. Un jour ne diffère de celui qui précède que par une aggravation à peine sensible d'un malaise ayant les mêmes caractères. »

L'intoxication se constitue à bas bruit et le tableau clinique se complète lentement, mais là encore avec une symptomatologie toujours identique à elle-même, variable avec chaque toxique, indépendante du sujet en cause. Dans les accidents que nous venons d'étudier, le début est souvent

brutal ou tout au moins rapidement progressif, et s'il n'est pas polymorphe dans nos descriptions puisqu'il s'agit uniquement de la partie sanguine du problème, on sait fort bien que chez de nombreux malades ces accidents peuvent revêtir des modalités toutes différentes : cutanées, muqueuses, viscérales diverses.

Mais, si dans les intoxications en général les accidents hématologiques sont assez rares, ou ne surviennent que comme épiphénomènes, il en est tout autrement de l'intoxication benzénique qui nous retiendra plus longuement.

Les différents cas étudiés sont des accidents benzéniques professionnels qui sont assez souvent publiés et surviennent généralement par absorption respiratoire de vapeurs de benzène dans des ateliers où l'on travaille le caoutchouc, les teintureries, etc.

Ces accidents benzéniques sont en tous points semblables aux accidents que l'on observe chez l'animal à la suite d'injections sous-cutanées de benzène. Mais ces accidents surviennent à une période quelconque du travail chez telle personne alors qu'aucun autre ouvrier n'a été incommodé par les vapeurs de benzène dans des conditions identiques de travail.

Le début se fait par de la fatigue, une asthénie progressive. Le premier signe qui généralement attire l'attention est une hémorragie, épistaxis ou gingivorragie, quelquefois du purpura. L'hémor-

ragie se répète, l'évolution se fait par poussées pur-puriques et hémorragiques.

En même temps que ces hémorragies, existe de l'anémie, anémie indépendante de ces hémorragies qui évolue pour son propre compte et à laquelle viendra s'ajouter l'anémie post-hémorragique.

L'examen sanguin montre, outre une anémie généralement aplastique, une leucopénie importante de 2.000 à 500 leucocytes, avec une chute progressive des polynucléaires pouvant être extrêmement importante. En somme, c'est le tableau le plus complet de l'aleucie hémorragique, tableau que nous retrouvons fréquemment chez nos malades, mais alors qu'ici la cause est constante dans les observations que nous avons étudiées, cette pathogénie pourrait être invoquée pour les seuls arsénobenzènes. Restent les arsenicaux non arsénobenzoliques : l'or, le bismuth. Nous verrons que, même pour les arsénobenzènes, cette pathogénie est beaucoup moins simple et ne peut être expliquée par la seule intoxication, de même peut-être certains accidents benzéniques, étiquetés à tort : Intoxication, ne le sont qu'indirectement par l'intermédiaire du sujet.

Déjà Faure Beaulieu et Lévy-Bruhl, dans le travail qu'ils ont consacré à l'intoxication benzénique, en 1924, sont frappés par ce fait et s'expriment ainsi : « Un point d'étiologie très important est le fait que la prédisposition individuelle joue un rôle de premier ordre. Aussi, est-il relativement rare de voir éclater de véritables épidémies d'atelier. »

Ces pseudo-épidémies sont d'ailleurs controversées plus loin puisque lorsqu'on cherche à analyser de plus près les affirmations des pseudo-intoxiqués on voit qu'il ne reste rien de leurs intoxications.

Au cours de l'intoxication arsenicale le purpura n'est pas très fréquent et se rencontre surtout au cours de l'intoxication subaiguë.

Brouardel qui a étudié de nombreux cas d'intoxication arsenicale ne cite que quelques accidents hémorragiques.

Deux jeunes filles après intoxication accidentelle par l'acide arsenieux présentèrent du purpura. A Hyères au cours d'une intoxication collective grave quelques malades seulement firent du purpura.

Ailleurs 5 autres personnes, vues par lui, présentaient un léger piqueté purpurique. Nous sommes bien loin ici des accidents observés chez nos malades.

Quelques auteurs ont attribué à l'arsenic la possibilité de donner de l'hydrogène arsenié dans le sang avec destruction secondaire des hématies mais ces faits ne sont nullement démontrés.

L'étude expérimentale de l'intoxication bismuthique chez l'animal a montré à Pasteur Valéry-Radot que suivant les doses et leur répétition on obtenait à volonté des néphrites aiguës, subaiguës ou chroniques mais jamais ils n'ont signalé d'accidents hémorragiques.

L'injection d'allochrysine au lapin ne donne pas davantage d'accidents hémorragiques et ne s'accom-

pague pas de troubles de la coagulation, alors qu'avec le novar on obtient une incoagulabilité transitoire (Flandin et Tzanck).

Etudiant les accidents de la quinine, Sée les distingue en deux groupes :

1^o Les uns propres à la quinine ;

2^o Les autres déterminés aussi bien par la quinine que par d'autres médicaments.

Cette discrimination pourrait être reprise pour toute autre substance. Il apparaît bien que les accidents qui nous occupent rentrent dans cette seconde classe ; le médicament n'imprimant aucun caractère particulier aux accidents constatés.

II. — Le biotropisme.

En 1917, Milian a émis une hypothèse fort ingénieuse : celle du biotropisme ; c'est donner à l'agent infectieux quel qu'il soit : tréponème ou bacille de Koch (biotropisme direct) et surtout microbes banaux ou de maladies infectieuses (biotropisme indirect) le rôle prépondérant dans la genèse des accidents. C'est la solution pastoriennne de ce problème pathogénique.

Le biotropisme c'est l'exaltation d'un microbe saprophyte banal sous l'influence de l'agent thérapeutique.

S'il semble facile d'éliminer le tréponème ou le

bacille de Koch qui ne sont purpurigènes que dans de très rares circonstances bien définies rien ne permet non plus de penser à la nature infectieuse de ces accidents hématologiques dans les tableaux cliniques publiés.

Pour Milian ne seraient d'origine biotropique que les accidents précoces du neuvième jour après la première injection, les autres étant d'origine toxique ; or s'il en est de précoces au neuvième jour beaucoup surviennent à une période quelconque du traitement quelques-uns avant la grande majorité à une période plus tardive.

Si ces accidents étaient vraiment biotropiques la continuation du traitement devrait ne pas agir sur l'évolution des accidents, or il n'en est rien et si quelquefois on a pu passer outre et continuer une thérapeutique après quelques hémorragies ou pétéchies discrètes, presque toujours cette continuation a été cause de désordres très graves, voire de cas mortels ; d'ailleurs presque tous les auteurs sont assez prudents pour éliminer une médication dont l'administration chez un tel sujet comporte de gros risques.

III. — Le terrain.

Les auteurs anciens ignorants de l'anatomie pathologique et de la bactériologie donnaient une importance considérable au rôle du tempérament, de la constitution du sujet. Mais depuis et surtout après

la généralisation des méthodes pastoriennes on a cru pouvoir toujours retrouver la cause des maladies dans un agent extérieur à l'individu et indépendant de lui. Dès lors le malade a perdu toute importance, il subit la maladie comme une chose inerte, l'action des agents physiques ou chimiques. On s'est vite aperçu que les sujets ne réagissaient pas d'une manière identique aux mêmes causes et cette diversité des effets a amené à penser qu'il s'agissait de susceptibilité individuelle de prédisposition du sujet qui pour les accidents qui nous intéressent faisait plus facilement une intoxication car la pathogénie toxique conservait toute sa valeur et n'était pas même mise en doute. Un grand progrès avait déjà été fait, celui de donner une importance au sujet dans l'apparition des accidents.

Encore actuellement beaucoup d'auteurs considèrent la question de cette façon mais un certain nombre va plus loin.

C'est à Tzanck que revient le très grand mérite d'avoir si bien précisé ce qu'est l'intolérance et d'avoir su l'opposer à l'intoxication et cela non pas avec des caractères arbitraires n'apportant aucun fait précis mais au contraire avec toute une série de caractères distinctifs opposant point à point l'intolérance et l'intoxication sur les terrains étiologique, anatomo-pathologique, clinique, évolutif, expérimental et même sur les sanctions thérapeutiques qui en découlent.

Si nous nous permettons d'insister longuement

sur ces faits c'est que la lecture de nombreuses publications récentes montrent des discussions pathogéniques complexes, multiples, plus ou moins obscures et qui deviennent beaucoup plus claires à la lumière des faits nouveaux apportés par Tzanck dans son étude de l'intolérance en général, faits sur lesquels a également insisté son élève Sidi dans l'important travail qu'il consacre à l'étude des accidents de la chimiothérapie et à leur pathogénie.

Beaucoup d'auteurs, comme nous l'avons dit précédemment, admettent le rôle du terrain mais seulement comme favorisant l'intoxication ; or l'étude comparative des intoxications et de l'intolérance nous montre des différences fondamentales. Alors que l'agent toxique donne des réactions toujours identiques, dépendant uniquement de sa nature, dans l'intolérance l'agent nocif appelé par Tzanck le réactogène (toxique ou non, en tous cas à doses infra-toxiques) produit des effets variables et non en rapport avec lui. « L'intoxication porte l'empreinte de la cause, l'intolérance porte l'empreinte du sujet ».

Ceci met en relief l'importance primordiale qu'il convient d'attacher à l'étude du sujet, importance qui reste non seulement vraie pour des faits évidents où le sujet par exemple en poussée d'eczéma nous dira qu'il ne peut rien supporter au moment de ses poussées, autrement dit n'importe quel médicament, voire même l'oxyde de zinc, est susceptible d'accroître sa poussée, mais aussi dans des faits beaucoup plus complexes, infectieux ou médicamenteux dans

lesquels le rôle du sujet reste capital, l'agent n'ayant bien souvent qu'un rôle de réactogène.

Comment pouvons-nous envisager les différents aspects de cette action du sujet, du rôle du terrain ? Une seule explication manifestement trop simpliste est à rejeter et en présence des faits complexes il semble qu'on puisse diviser cette prédisposition du sujet en plusieurs classes permettant d'en expliquer la plus grande part.

La majorité des accidents de la chimiothérapie rentre dans des cadres anciennement décrits. Ce sont : la diathèse neuroarthritique, terme trop vague, la colloïdoclasie que Widal avait décrite pour expliquer tout un ensemble de désordres ; ce terme est par trop restrictif qui a voulu donner un sens physico-chimique à la pathogénie de ces accidents, or cette pathogénie est des plus discutée.

Tzanck a introduit le terme d'intolérance, pour les désigner ; nous croyons ce terme préférable car il n'implique ni mécanisme nerveux, ni phénomènes physico-chimiques ou autres dans la genèse des accidents.

Il semble que dans l'intolérance le sujet instable passe par des phases différentes, excitables ou non. Alors que pendant longtemps il pourra bien supporter un médicament, brusquement il se met à faire des accidents pour une nouvelle injection : on change de médicament ou bien les phénomènes pathologiques ne se reproduisent plus, ou bien, et ceci est relativement fréquent, ils se reproduisent,

qu'il s'agisse d'accidents analogues ou de même signification. Chez tel malade qui avait présenté des accidents on peut reprendre le médicament causal sans que ceux-ci se reproduisent (observation VII).

En somme, accidents imprévisibles pour une substance donnée et imprévisibles dans le temps, malades extrêmement dangereux dont il faudra se méfier et chez lesquels le traitement de la complication pourra amener des recrudescences, ces malades pouvant à nouveau faire des hémorragies ou du purpura à l'occasion de transfusions.

Très voisine de cette intolérance, mais s'en séparant cependant par quelques caractères nous pouvons décrire l'idiosyncrasie caractérisée chez un même individu par la constance de la réaction pour un même médicament et lui seul, en général bien qu'on puisse concevoir des idiosyncrasies polyvalentes. Ici la réaction a lieu dès la première injection et se répète aux injections suivantes pour se maintenir constante dans le temps, chaque injection à quelque date qu'on la fasse produit des effets identiques. Cette manifestation amenée dans l'organisme peut ne pas s'extérioriser d'emblée mais seulement lorsque le trouble a acquis une certaine importance. Les manifestations de l'idiosyncrasie sont rares par rapport aux autres intolérances et très difficiles à affirmer dans les manifestations hématologiques. Nous reviendrons sur ces faits à propos de certains accidents des arsenobenzènes.

En cas d'idiosyncrasie le sujet conserve toute sa

vie, cette manière d'être, cette intolérance élective pour un seul corps, alors qu'il pourra parfaitement supporter tous autres traitements sans qu'on ait à redouter d'accidents.

S'opposant à l'intolérance mais lui étant cependant fréquemment associée nous distinguerons la dystrophie, modification particulière du sujet, qui reste constante dans le temps, ne donne généralement que peu de manifestations et peut être due à une malformation héréditaire. Elle obéit alors aux lois mendéliennes et on retrouvera les mêmes, soit chez les collatéraux, soit chez les ascendants et descendants. Cette dystrophie peut également être acquise, séquelle d'un accident antérieur (infection, intoxication) et se localiser à un système quelconque : foie, poumons, reins, peau, etc. Cette localisation, même minime, pourra jouer le rôle d'appel, d'épine irritative et conditionner la modalité de la réaction.

On s'est beaucoup servi des termes d'anaphylaxie et d'allergie pour vouloir expliquer les accidents de la chimiothérapie ; nous ne reprendrons pas ici la critique de ces termes que Tzanck a faite par ailleurs, montrant qu'il convenait de garder à chaque terme son sens primitif et que l'extension de ces sens primitifs ne pouvait qu'amener la confusion.

Aussi nous avons vu que le sujet pouvait se manifester par son intolérance, par sa dystrophie, par son idiosyncrasie qui, à certains points de vue, se présente comme une dystrophie mais par sa faculté

de réaction se rapproche bien plus encore de l'intolérance : intolérance élective et constante dans le temps. Nous avons exposé tous ces termes dans leur sens le plus général pouvant s'appliquer à n'importe quelle espèce d'accidents, mais nous nous rendons rapidement compte que tous ces termes peuvent avoir une signification particulière lorsqu'ils se localisent à un système donné, bronchique, rénal ou sanguin. C'est l'idiosyncrasie à manifestation sanguine, l'intolérance et la dystrophie de même ordre.

Tzanck et Dreyfus reprennent les faits groupés sous le terme d'hémogénie et montrent qu'il convient de diviser ces faits et de les grouper un peu différemment. Ils sont frappés par ce fait de l'inconstance même des signes attribués à l'hémogénie chez ces malades et opposent l'intolérance et la dystrophie endothélio plasmatique.

L'intolérance endothélio-plasmatique rentre dans la grande classe générale des intolérances, survenant pour les causes les plus diverses ; or, novar, bismuth, sérum et même au cours des transfusions, d'où le terme d'hémotrypsie, phénomène particulier de tout cet ensemble symptomatologique. La cause peut d'ailleurs être plus discrète et le réactogène ne point faire sa preuve, on rentre ainsi dans le grand cadre des affections diathésiques dont les sujets peuvent quelquefois avoir des manifestations alternées : asthme, coryza spasmodique, urticaire. Dans ces cas l'affection évolue par poussées avec retour à l'état normal dans l'intervalle de celles-ci :

Comment reconnaîtra-t-on ces sujets ? On recherchera les signes sanguins et ceux-ci seront bien souvent normaux : temps de saignement, temps de coagulation, nombre d'hématoblastes, absence de signe du lacet. Par contre, la plus grande importance doit être attribuée à la recherche des signes d'intolérance : la crise hémoclasique ou des manifestations alternées d'intolérance, asthme, urticaire, etc... C'est ce que P. E. Weil et Bousser dans leur travail sur les états hémorragiques post-auriques, appellent le terrain hémoclasique.

Au contraire, dans la dystrophie endothélioplasmatique, les signes se retrouvent constants, soit plasmatiques, soit endothéliaux, pouvant former des syndromes hémogéniques ou hémophiliques, à quelque moment qu'on les recherche en période hémorragique ou dans les intervalles d'apparence normale ; c'est une manière d'être le plus souvent héréditaire, parfois acquise, séquelle d'une affection hépatique (hémophilie), splénique (hémogénie) ou autre. C'est pour P. E. Weil et Bousser le terrain hémogénique.

En fait, cette dystrophie et cette intolérance endothélioplasmatiques peuvent exister isolément mais peuvent également coexister d'où toutes les modalités possibles du tableau clinique.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Nous avons vu les différents facteurs suspectés dans la pathogénie des accidents ; placés devant les faits, comment les expliquera-t-on ?

Les désordres survenant au cours des premières injections seront ou bien dus au biotropisme ou à l'intolérance. Les faits survenant après plusieurs séries ou survenant progressivement alors que la série est terminée donnent volontiers à penser que les accidents sont d'ordre toxique. Pour notre part nous croyons qu'il n'y a pas de différence entre les accidents précoces et les accidents tardifs, que d'accidents toxiques, si nous admettons comme définition de l'intoxication des effets toujours identiques proportionnels aux doses tels qu'on pourrait les obtenir par des injections suffisantes et répétées de benzène, il n'en existe pas dans les complications de la thérapeutique.

Il ne faut pas comprendre par là que nous éliminons le rôle du médicament, il est bien certain que dans quelques cas ce facteur médicament conditionne la nature clinique des accidents observés et ceci semble particulièrement vrai pour les arsénobenzènes ce qui expliquerait la plus grande fré-

quence relative des accidents hémorragiques pour ce médicament à moins que la seule voie d'introduction n'explique cette fréquence.

Lespinne et Féron, étudiant les purpuras post-arsénobenzoliques, trouvent dans quelques cas particuliers de purpura après novar des modifications extrêmement importantes du métabolisme du benzène. Alors que normalement après injection de novar le benzène est rapidement détruit et éliminé ils le retrouvent libre dans le sang deux jours après l'injection, or nous savons que le benzène a une action toxique permanente. Le sujet ne fait pas des accidents d'emblée, mais seulement lorsqu'une certaine dose a été injectée, variable avec chaque sujet qui fait des complications pour des doses normalement anodines et qu'il faut attribuer à ce défaut de destruction et d'élimination. On peut se demander si les sujets qui font des accidents dits d'intoxication benzénique ne les font pas pour les mêmes raisons.

Ce sont des cas d'idiosyncrasie au benzène.

Ces auteurs ont également cherché le rôle pathogène possible de la chaîne latérale soufrée des arsénobenzènes et concluent qu'elle peut déterminer des complications chez certains sujets, une floculation ayant lieu dans le milieu sanguin et ne se dissolvant pas secondairement. L'administration de composés arsenicaux sans chaîne latérale soufrée est alors fort bien supportée.

P.-E. Weil et Bousser reprennent ces faits pour

l'or où tous les composés généralement employés sont soufrés, ils ne retrouvent rien de semblable et mettent en doute les faits de purpura à la suite d'une préparation soufrée quelconque.

Il s'agirait encore d'idiosyncrasie.

Il est bien certain que n'importe quel corps ne donnera pas avec une même fréquence un accident quelconque, qu'un accident ne sera pas donné avec une même fréquence par n'importe quel médicament, que les iodures donnent plus fréquemment des coryzas ou des accidents cutanés bulleux, que le mercure est souvent responsable de stomatites ou d'accidents intestinaux voire d'hémorragies intestinales alors que les autres hémorragies sont exceptionnelles avec ce médicament, que le quinby donne fréquemment une stomatite, le novar avec une plus grande fréquence des érythrodermies ou des ictères que l'or est encore plus souvent responsable d'érythrodermies ou d'accidents intestinaux.

Ces divers accidents peuvent s'observer pour des doses minimales avec lesquelles il n'est nullement question d'intoxication. Comment pourra-t-on alors les interpréter si nous éliminons la question uniquement toxique et quels seront les rôles respectifs du médicament et du sujet? Il est souvent très difficile de faire la part qui revient à chacun d'eux pour de multiples raisons : nous ne savons pas par quel mécanisme agit l'agent thérapeutique. Si au début de la chimiothérapie on a cru posséder un agent actif électif donnant des résultats proportionnels

aux doses et d'action constante, on s'est rapidement aperçu que cette action n'était ni absolument élective ni constante. Nous ne citerons pour exemple que celui de l'arsenic, qui pourra donner d'aussi beaux succès dans des maladies entièrement différentes telles que la syphilis, le paludisme, la dysenterie amibienne, la trypanosomiasse et celui du quinby dont l'appoint s'est montré si précieux dans la thérapeutique antisyphilitique mais qui a donné également de beaux résultats dans les affections les plus diverses ; n'a-t-on pas récemment insisté sur son efficacité dans le traitement de la fièvre typhoïde ? De nombreux autres exemples pourraient être cités.

Par contre si la syphilis réagit habituellement d'une façon très manifeste au traitement arsenical il n'en existe pas moins dans certains cas, rares il est vrai, des échecs que nous retrouvons au cours de toutes les thérapeutiques et alors que le traitement, parfaitement supporté, a été fait à des doses normalement efficaces.

D'ailleurs toutes ces idées sont confirmées par ce fait que souvent l'agent thérapeutique n'est nullement nocif *in vitro* pour le microbe en cause alors que son action *in vivo* est rapide. Son action thérapeutique n'est alors certainement pas due à une toxicité directe sur l'agent pathogène mais bien plutôt semble intervenir indirectement par l'intermédiaire du sujet chez lequel il provoque des réactions de défense. Leur mécanisme et leur mode d'action

ne sont actuellement que des hypothèses ; il nous semble qu'on ne puisse séparer cette action thérapeutique de celle qui peut provoquer dans certains cas les troubles que nous étudions.

On ne peut donc expliquer les accidents par une théorie simple qui donne au médicament toute l'importance ou qui donne au terrain le seul rôle.

Dans les cas qui pourraient être biotropiques, dont la preuve infectieuse est d'ailleurs très difficile à faire soit qu'il s'agisse d'infection atténuée, soit que les phénomènes infectieux ne soient que très transitoires l'agent infectieux ne peut agir seul puisqu'il s'agissait d'un microbe saprophyte banal. Son action peut être due à une exaltation sous l'influence de l'agent chimiothérapique, le sujet n'est rien. Elle peut également être due à une modification de la résistance du terrain, rendant cette action pathogène possible et ceci est peut-être plus vraisemblable et ressemble aux faits observés en clinique dans lesquels la fatigue peut rendre pathogènes des bacilles de Koch qui jusque-là se comportaient en saprophytes ; ceci expliquerait également l'extrême virulence de tous les germes saprophytes banaux du rhino-pharynx au cours de l'agranulocytose et qu'on avait cru au début l'origine même de l'affection.

Si nous envisageons cette hypothèse sont également à considérer : le germe, l'agent thérapeutique, le terrain. Mais la grande majorité des accidents n'est pas infectieuse. Quels seront alors les rôles respectifs de l'agent thérapeutique et du sujet ?

On a pu faire des doses considérables de novarsans jamais déclancher d'accidents, telle cette malade de Photinos qui, syphilitique héréditaire de 17 ans, pesant 47 kilos, reçut de 1922 à 1929, 230 injections de 914 dont 190 de 90 cgr. sans aucun résultat thérapeutique d'ailleurs (Wassermann irréductible). Des sels d'or ont été faits à la dose bi-hebdomadaire de 1 gramme de crisalbine jusqu'à un total de 12 grammes sans accidents.

Ce qui montre que le médicament a un rôle tout secondaire et seulement favorisant chez certains sujets de réactions morbides spéciales, mais c'est avant tout le sujet qui est cause des accidents.

La diversité même des complications d'une même chimiothérapie nous montre encore plus le rôle prépondérant du sujet. Les cas ne sont que rarement superposables, différant justement par des nuances individuelles ou le système atteint, si l'on tient compte de l'ensemble des accidents. C'est d'ailleurs la même cause individuelle qui pour des affections différentes a pu faire dire que chaque sujet faisait sa crise d'asthme, que chaque sujet faisait sa maladie de sérum. La complication est absolument individuelle et a de nombreux rapports pour cela même avec les maladies essentielles qui pour nous ne diffèrent aucunement. Dans nos accidents chimiothérapiques le réactogène est connu, c'est le médicament, tandis que dans l'autre classe le réactogène plus discret nous échappe, ou se trouve à doses telles que nous ne le décelons pas.

Au point de vue médico-légal les accidents de la chimiothérapie présentent un gros intérêt ; la possibilité d'accidents graves et même mortels avec des médicaments habituellement bien tolérés et alors qu'aucune erreur n'a été faite dans le traitement et surtout si rien au cours des injections précédentes n'avait permis de penser au moindre accident.

De même au cours de l'intoxication benzénique la connaissance de ces faits permettra dans certains cas de savoir qu'on ne doit en aucune façon suspecter les principes d'aération dans certains ateliers alors qu'un sujet aura présenté très nettement des signes d'intoxication. C'est plutôt au dépistage des ouvriers susceptibles de faire des accidents qu'il faudra s'attacher, à l'examen périodique de leur formule sanguine, à la recherche de leurs temps de saignement et de coagulation.

Avant toute chimiothérapie il faudra toujours par un interrogatoire soigneux essayer de dépister les sujets susceptibles de faire des accidents, l'étude de leurs antécédents personnels, héréditaires, collatéraux, l'étude de leur tempérament rendra à ce point de vue des services considérables.

Au cours de la chimiothérapie peut-on prévoir des accidents graves et suspendre à temps le médicament dangereux, autrement dit existe-t-il des signes d'alarme ? Nous en sommes persuadé, mais en fait le problème est légèrement différent. En présence d'un signe d'alarme, petit signe d'intolérance, pourra-t-on prévoir la nature et la gravité de l'accident à

redouter ? Cela nous ne le croyons pas. Ces signes ne sont pas toujours constants et on a vu des accidents survenir alors que toutes les injections antérieures (des séries précédentes comme de la série en cours) ont été parfaitement supportées. Ces faits ne sont d'ailleurs pas les plus fréquents.

Souvent le malade présente au cours des injections des réactions fébriles, quelques nausées, il a pu présenter des accidents plus sérieux : ictère, érythrodermie ; on sera alors en droit de se méfier de ce malade ; mais sans pouvoir dire par là qu'il fera des accidents hémorragiques et nous croyons que si le prurit lorsqu'il existe est un excellent signe d'alarme précurseur de l'érythrodermie, seule une hémorragie minime pourrait annoncer le purpura car il s'agit là d'accidents de même nature. C'est dire toute l'importance que nous attachons à la recherche des hémorragies discrètes surtout des épistaxis ou des hémorragies gingivales au cours de soins dentaires, hémorragies faciles, provoquées par un simple brossage de dents.

TRAITEMENT

Le traitement des états hémorragiques médicamenteux ne diffère pas du traitement des autres états hémorragiques. Les états anémiques et agranulocytaires ont des traitements légèrement différents. Nous verrons successivement les différents médicaments préconisés et les résultats qu'on en peut espérer.

Les antihémorragiques ne sont qu'un adjuvant dans les hémorragies répétées : chlorure de calcium, injections de sérum hémopoïétique, anthéma. Les résultats obtenus sont les mêmes que dans les autres hémorragies.

Les médications régénératrices : excitation de la moelle osseuse par des injections de nucléinate de soude, la radiothérapie des os longs préconisés dans les anémies, les agranulocytoses, les aleucies hémorragiques donnent des résultats discutables.

Le foie de veau et les acides aminés employés dans les formes anémiques donnent d'excellents résultats mais parfois trop longs à venir chez des malades graves.

La transfusion sanguine a plusieurs modes d'action, ses indications dépendent de cas d'espèces.

Dans les hémorragies répétées chez des malades peu anémiés, les petites transfusions répétées donnent d'excellents résultats. Dans les hémorragies graves avec forte anémie comme celles qu'on observe au cours de l'aleucie hémorragique, de grosses transfusions peuvent donner des résultats remarquables. Ces transfusions doivent être répétées ; des transfusions de 900 à 1.000 grammes sont suivies de guérison dans les publications américaines au cours de l'intoxication benzénique.

Il semble que, suivant l'action que l'on désire obtenir sur la crase sanguine pour amener des modifications des temps de saignement et de coagulation et l'arrêt des hémorragies, de petites transfusions de 80 à 100 grammes suffisent.

Pour obtenir une excitation des éléments jeunes réticulocytes, hématies nucléées, augmentation du nombre des polynucléaires, des transfusions de 100 à 200 grammes sont indiquées.

Par contre, lorsque l'anémie ou la neutropénie sont intenses, ces transfusions sont inefficaces, il faut alors avoir recours aux grosses transfusions qui paraissent substitutives au moins au début, on fera alors 400, 500 grammes et plus.

Il faudra toujours penser à la possibilité d'accidents, rarissimes il est vrai, au cours de ces transfusions, mais qui n'en existent pas moins constituant l'hémotrypsie, cas particulier de l'intolérance chez certains malades.

CONCLUSIONS

1^o Avec l'extension de la chimiothérapie on a appris à connaître toute une série de manifestations hématologiques qui posent les mêmes problèmes que les autres accidents de la chimiothérapie.

2^o Les complications revêtent des cadres cliniques extrêmement variés :

Hémorragies isolées.

Purpuras simplex.

Purpuras rhumatoïdes.

Purpuras hémorragiques.

Aleucies hémorragiques.

Anémies pernicieuses.

Agranulocytoses.

3^o Ces mêmes complications hémorragiques peuvent s'observer :

α) pour divers médicaments (arsenic, bismuth, or) ;

β) pour des infections ;

γ) pour des intoxications (benzène) ;

δ) en dehors de tout facteur externe (maladies essentielles).

4° Dans ces conditions, ni la clinique, ni l'étiologie ne permettent l'interprétation de ces accidents. L'étude biologique permet au contraire de reconnaître presque dans tous les cas les critères biologiques des intolérances :

5° C'est donc le terrain et non l'agent qui semble jouer le rôle majeur, parfois terrain manifestement à prédisposition hémorragique, parfois cette dystrophie est latente et ne se manifeste que par la complication elle-même. Elle joue alors le rôle de l'épine irritative qui fixe sur ce tissu la manifestation d'intolérance.

6° Ce rôle du terrain nous permettra dans une certaine mesure de dépister les accidents par la recherche des signes :

a) De dystrophie plasmatique. Temps de coagulation. Foie ;

Endothélial. Signe du lacet. Temps de saignement. Rate.

b) D'intolérance du même ordre, hémorragies légères, gingivorragies ;

D'ordre différent, crise nitritoïde, etc., urticaire .

Absence de signes hématiques dans ces cas.

7° En résumé les complications hématologiques de la chimiothérapie ont la même signification que

les autres complications de ces mêmes thérapeutiques.

Rarement toxiques.

Plus exceptionnellement encore biotropiques.

Elles sont surtout des manifestations d'intolérance endothélio-plasmatique qui malgré leurs caractères cliniques propres sont en tout point superposables aux autres intolérances organiques (cutanées, rénales, hépatiques articulaires etc.). Elles révèlent en somme non point la moindre résistance mais la plus grande irritabilité du tissu endothélio-plasmatique.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu : le Doyen de la Faculté,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abattucci.* — Accidents du néosalvarsan (Bul. de Soc. Path. Exot. Paris, 1929).
- Abrami, Bertrand-Fontaine (Mme), Lichtwitz et Fouquet.* — Origine splénique du purpura des hépatiques (Le sang, 1932).
- Achard, Coste et Cahen.* — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or (Soc. Méd. des Hôp., 22 avril 1932).
- Ameuille et Braillon.* — Sur 7 cas d'agranulocytose post-chrysothérapique (Soc. Méd. Hôp., 8 déc. 1932).
- Angeras et Ginsbourg.* — Aleucie hémorragique post-chrysothérapique (Soc. Franç. d'hématologie, 1^{er} juin 1932).
- Appel.* — Granulocytic-purpuric-hemorrhagic reaction after neoarsphenamine (Urol. and Cutan. Rev., février 1930).
- Aubertin.* — Purpura, anémie aplastique, hémorragique et agranulocytose post-arsénobenzolique (Monde Médical, 15 novembre 1926).
- Insuffisance de la moelle osseuse (Gaz. Méd. de France, oct. 1932).
- Le traitement des anémies médicamenteuses (Monde Médical, 15 juin 1933).
- Aubertin, Blancstein et Lehman.* — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth (Soc. Méd. Hôp., mai 1929).
- Aubertin et Lévy (R.).* — Agranulocytose et syndromes agranu

locyitaires (Arch. des Mal. du cœur, des vaisseaux et du sang, juin 1928).

— Agranulocytose au cours du traitement anti-syphilitique (Ann. de Méd., février 1930).

Balthazard. — Précis de médecine légale. Ballière.

Bezançon. — XXII^e Congrès de Médecine. Discours d'ouverture.

Bocage et Filliol. — Angine agranulocytaire et purpura hémorragique après traitement mixte arséno-bismuthique (Soc. Méd. Hôp., 28 déc. 1928).

Bonafé et Mollard. — Syndrome purpurique chrysothérapique (Hauteville Lompnes Médical, avril 1930).

Brouardel. — Les intoxications.

Cantegrit. — Les syndromes agranulocytaires bismuthiques. Thèse Paris, 1932.

Carnot, Delafontaine et Vêran. — Purpura hémorragique avec syndrome agranulocytaire (Soc. Méd. Hôp., 5 juin 1931).

Célice et Langlois. — Agranulocytose (Soc. Méd. Hôp., 17 janvier 1929).

Chambon. — Purpura arsenical. Thèse Montpellier, 1925.

Chatellier. — Purpura arsenobenzolique avec stomatorragie mortelle (Bull. Soc. Dermat. et Syph. Paris, 11 janvier 1923).

Chevallier (P.), Colin, Bernard (J.) et Ely. — Sur les formules sanguines des syndromes hémorragiques toxiques (Le sang, 1932).

Chevallier (P.) et Flandrin. — Aleucie hémorragique (Soc. Méd. Hôp., 21 juin 1929).

Citron et Hirschfeld. — Medizinische Klinik., 1925.

Clerc, Lévy (R.) et Vialard. — In article de Aubertin et R. Lévy (Ann. de Méd., 1930).

Combes. — Arch. de Dermat. et Syph., février 1929.

Daviot. — Purpura arsenobenzolique. Thèse Paris, 1923.

- Day.* — Acute purpura hemorrhagic following administration of sulfarschen amine with recovery (U. S. Vet. Bur. M. Bull. Washington, janvier 1930).
- Deroide.* — Anémie pernicieuse post-arsenobenzolique (Soc. Méd. Hôp., 1922).
- Dumarest, Lebeuf, Mollard et Pavie.* — Intoxication, biotropisme, intolérance au cours des accidents de la chrysothérapie (Jour. de Méd., 25 avril 1932).
- Dumarest, Mollard, Pavie.* — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie (C. R. de Soc. de Biol., 30 juin 1931).
- Duverger.* — Chrysothérapie purpura hémorragique (Gaz. Méd. de Nantes, 1^{er} avril 1932).
- Duvoir.* — Les maladies professionnelles causées par la manipulation des hydrocarbures et de leurs principaux dérivés (Ann. méd. lég., oct. 1928).
- Quelques poisons industriels (Journ. méd. franc., nov. 1928).
- Les maladies et les altérations professionnelles du sang (Le Monde Médical, 15 juin 1933).
- Evans.* — Archives of Internal Medicine, janvier 1916.
- Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl.* — Intoxication benzénique (Soc. Méd. Hôp., nov. 1922).
- Ann. de Méd., 1924).
- Feinberg.* — Anémie aplastique arsenicale (J. Am. Méd. Assoc., mars 1922).
- Feuillastre.* — L'allergie dans les purpuras rhumatoïdes, Thèse Paris, 1933.
- Fiessinger (N.), Decourt et Laur.* — Agranulocytose d'origine radio-thérapeutique (Le sang, 1931).
- Flandin et Tzanck.* — Action anticoagulante des injections I.-V. d'arseno-benzènes (C. R. de Soc. Biol., 22 janv. 1932).
- Florand, Nicaud et Froment.* — Syndrome hémorragique et pur-

purique au cours du traitement arsenical de la syphilis chez un sujet hémogénique (Soc. Méd. des Hôp., 28 juillet 1922).

Gaté et Rousset. — Accidents hémorragiques de la thérapeutique (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 8 janvier 1929).

Georgiades. — Le purpura au cours du traitement de la syphilis par les arsenobenzènes. Thèse Paris, 1924.

Gougerot, Barthelemy et Uhry. — Agranulocytose post-arsenobenzolique (Soc. Franç. de Dermat. et Syph., 13 juin 1929).

Hayhurst et Neiswander. — A case of chronic benzene poisoning (J. of Am. Med. Assoc., 24 janvier 1931).

Jacob et Douady. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine (Soc. Méd. Hôp., 19 mai. 1930).

Jacquelin et Allanic. — Sur un nouveau cas d'agranulocytose post-chrysothérapique (Soc. Méd. Hôp., 22 avril 1932).

Jacquelin, Célice et Langlois. — Agranulocytose après novar (Soc. Méd. Hôp., 11 janvier 1929).

Jauneau. — Les accidents de la médication aurique. Thèse Paris, 1931.

Jausion. — Agranulocytoses (Soc. Méd. Hôp., mai 1929).

Kastlin. — Ann. Journ. of Med. Sciences, juin 1927.

Labbé (Marcel) et Langlois. — Purpura hémorragique aigu par As (Soc. Méd. Hôp., 25 juillet 1919).

Laignel-Lavastine, Lévy (R.) et Desoille. — Intoxication benzénique professionnelle (Soc. Méd. Hôp., 13 juillet 1928).

Langevin, Brulé et Marie. — Anémies par 914 (Soc. Méd. Hôp., 22 déc. 1916).

Lenègre. — Les états hémorragiques d'origine médicamenteuse (La Prat. Méd. Fr., nov. 1932).

Lespinne et Férond. — Purpura benzolique (III^e Congrès de Dermatologie et Syphilis de langue française. Bruxelles, 1926).

- Purpuras post-arsenobenzoliques (Le sang, 1927).
- Lespinne et Wydooghe.* — Purpura arsenical (Bruxelles Médical, 15 juin 1922).
- Annales des Maladies vénériennes, avril 1922.
- Lévy (G.).* — Anémie grave post-arsenicale (Bull. Soc. Fr. de Derma. et Syph., 11 février 1925).
- Lévy (R.).* — L'agranulocytose au cours des traitements anti-syphilitiques (La Médecine, mars 1932).
- Litauer.* — Les purpuras aigus hémorragiques avec syndrome agranulocytaire au cours du traitement antisypilitique. Thèse Paris, 1932.
- Louste, Cahen et Vaubockstaël.* — Bull. de la Soc. Fr. de derm. juin 1928.
- Marin.* — Purpura hémorragique et rhumatoïde post-arsenobenzolique (Union Médicale du Canada, avril 1932).
- Mattas.* — Purpura post-novarsénobenzolique au cours du traitement de la syphilis. Thèse Paris, 1925.
- Meyer.* — Agranulozytose nach impfinalaria (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 6 février 1931).
- Milian.* — Les arsenicaux trivalents dans le traitement de la syphilis (Monde Médical, 4^{er} décembre 1932).
- Moore et Foley.* — Arch. of Derma. and Syph., 1920.
- Moore et Keidel.* — Arch. of Derma. and Syph., 1921.
- Mouquin et Fleury.* — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par le novarsenobenzol et le bismuth (Soc. Méd. Hôp., 7 juin 1929).
- Nac Namara.* — Intoxication benzénique (The Am. Jour. of Med. assoc., 24 janvier 1931).
- Nicolas, Gaté et Lebeuf.* — Purpura arsenical (Ann. de Derma. et Syph., 1923).
- Noble.* — Purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire après néoarsphénamine (Journ. of Am. Med. Assoc., 1930).

- Norza.* — Contribution à l'étude des anémies graves consécutives aux injections de novar. Thèse Paris, 1926.
- Pasteur-Valéry Radot.* — L'intoxication bismuthique expérimentale (C. R. soc. biol., 1932).
- Perrin.* — Agranulocytose, anémie, hémorragie post-arsénicale (Soc. Méd. Hôp., 18 juin 1929).
- Pouzin-Malègue (Mme).* — Agranulocytose post-arsénobenzolique Soc. Méd. Hôp., 21 déc. 1928).
- Rabut et Oury.* — Purpura arsenical (Presse médicale, 20 sept. 1922).
- Raillet, Delattre, Ginsbourg et Nicolle.* — Syndrome agranulocytaire avec purpura (Soc. Méd. Hôp., octobre 1931).
- Rivet et Guédi.* — Intoxication benzénique professionnelle (Soc. Méd. Hôp., 20 juillet 1928).
- Rose et Houser.* — Agranulocytose (Arch. of Int. Med., avril 1929).
- Rubin.* — Thèse Genève, 1929.
- Sézary et Boucher (G.).* — Agranulocytose bismuthique (Soc. Méd. Hôp., 7 décembre 1931).
- Sicard (P.).* — Anémie aplastique et purpura hémorragique post-arsénobenzolique. Thèse Paris, 1926.
- Sidi (E).* — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie. Thèse Paris, 1932.
- Simon (Cl.).* — Agranulocytose arsenicale (Bull. Méd., 27 février 1929).
- Stephens.* — Anémie aplastique arsénicale (The Am. Journ. of syph., juillet 1931).
- Tsānck.* — Immunité. Biophylaxie. Intolérance (Masson, 1932).
- Allergie (Dix sens différents pour un même terme) (Presse médicale, 29 avril 1933).
- L'anaphylaxie (Annales de thérapie biologique, 15 février 1933).

- Intoxication et intolérance (Soc. Méd. Hôp., 21 janvier 1933).
- Tzanck et Dreyfuss.* — Intolérance et dystrophie endothélioplasmiques (La Presse Médicale, 6 août 1932).
- Vedel et Giraud.* — Anémie pernicieuse et purpura (Ann. de Derm. et Syph., 1923).
- Watrin.* — Purpura arsenical (Revue Méd. de l'Est, 1922).
- Weil (P.-E.).* — Le grand purpura hémorragique d'origine aurique (Paris Médical, 1^{er} août 1931).
- La leucémie post-benzolique (Soc. Méd. Hôp., 15 février 1932 et Bull. Méd., oct. 1932).
- Weil (P.-E.) et Bousser.* — Les états hémorragiques post-auriques (Le sang, 1932).
- Weil (P.-E.) et Isch Wall.* — Anémie aplastique post-arsénicale (Soc. Méd. Hôp., 1932).
- Les états hémorragiques post-arsénobenzoliques (Presse Médicale, 28 juillet 1923).
- Weissembach.* — Les purpuras (Monde Médical, 15 janvier 1932).
- Widal et Bertrand-Fontaine (Mme).* — Soc. Méd. Hôp., 11 juin 1926).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE	10
LA CLINIQUE	12
I. Les hémorragies isolées	12
II. Purpura simplex	16
III. Purpura rhumatoïde	17
IV. Purpura hémorragique	17
V. Aleucie hémorragique	23
VI. Agranulocytose	33
VII. Anémies	43
VIII. Grande variété des syndromes rencontrés en réalité	44
ETIOLOGIE	47
Quelques considérations sur la clinique	52
PATHOGÉNIE	53
I. Le médicament	53
II. Le biotropisme	58
III. Le terrain	59
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	67
TRAITEMENT	75
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	85

